

**METABOLISCHE AUSWIRKUNGEN
EINES MEHRTÄGIGEN FUTTERENTZUGS
UND GLEICHZEITIG PHLORIZININDUZierter
GLUCOSURIE BEI JUNGRINDERN
DER RASSE HOLSTEIN-FRIESIAN**

Stefan A. Reuß

Disbui. München

1989



Digitized by the Internet Archive
in 2026



Aus dem Institut für
Physiologie, Physiologische Chemie und Ernährungsphysiologie
Geschäftsführender Vorstand: Prof. Dr. H. Zucker
angefertigt unter der Leitung von
Priv. Doz. Dr. Dr. habil. M. Stangassinger
und
dem Institut für Tierzucht und Tierhygiene
Lehrstuhl: Prof. Dr. H. Kräußlich
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München

**METABOLISCHE AUSWIRKUNGEN EINES MEHRTÄGIGEN FUTTERENTZUGS
UND GLEICHZEITIG PHLORIZININDUZierter GLUCOSURIE BEI
JUNGRINDERN DER RASSE HOLSTEIN-FRIESIAN**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Stefan A. Reuß
aus
Gräfelfing
München 1989

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. M. Rüsse

Referent: Priv.Doiz.Dr.Dr.habil. M. Stangassinger

Korreferent: Prof. Dr.Dr.habil. F. Graf

Tag der Promotion: 24. Februar 1989

Die Arbeit wurde aus Mitteln der
H. WILHELM SCHAUMANN-STIFTUNG
unterstützt

1. Inhaltsverzeichnis

1.1	Was ist eine Eltern-Kind-Beziehung?	2
1.2	Wie wird eine Eltern-Kind-Beziehung aufgebaut?	3
1.3	Was ist die Rolle der Eltern?	4

Meinen Eltern

1.1.1	Eltern	5
1.1.2	Eltern	6
1.1.3	Eltern	7
1.1.4	Eltern	8
1.1.5	Eltern	9
1.1.6	Eltern	10
1.1.7	Eltern	11
1.1.8	Eltern	12
1.1.9	Eltern	13
1.1.10	Eltern	14
1.1.11	Eltern	15
1.1.12	Eltern	16
1.1.13	Eltern	17
1.1.14	Eltern	18
1.1.15	Eltern	19
1.1.16	Eltern	20
1.1.17	Eltern	21
1.1.18	Eltern	22
1.1.19	Eltern	23
1.1.20	Eltern	24
1.1.21	Eltern	25
1.1.22	Eltern	26
1.1.23	Eltern	27
1.1.24	Eltern	28
1.1.25	Eltern	29
1.1.26	Eltern	30
1.1.27	Eltern	31
1.1.28	Eltern	32
1.1.29	Eltern	33
1.1.30	Eltern	34
1.1.31	Eltern	35
1.1.32	Eltern	36
1.1.33	Eltern	37
1.1.34	Eltern	38
1.1.35	Eltern	39
1.1.36	Eltern	40
1.1.37	Eltern	41
1.1.38	Eltern	42
1.1.39	Eltern	43
1.1.40	Eltern	44
1.1.41	Eltern	45
1.1.42	Eltern	46
1.1.43	Eltern	47
1.1.44	Eltern	48
1.1.45	Eltern	49
1.1.46	Eltern	50
1.1.47	Eltern	51
1.1.48	Eltern	52
1.1.49	Eltern	53
1.1.50	Eltern	54
1.1.51	Eltern	55
1.1.52	Eltern	56
1.1.53	Eltern	57
1.1.54	Eltern	58
1.1.55	Eltern	59
1.1.56	Eltern	60
1.1.57	Eltern	61
1.1.58	Eltern	62
1.1.59	Eltern	63
1.1.60	Eltern	64
1.1.61	Eltern	65
1.1.62	Eltern	66
1.1.63	Eltern	67
1.1.64	Eltern	68
1.1.65	Eltern	69
1.1.66	Eltern	70
1.1.67	Eltern	71
1.1.68	Eltern	72
1.1.69	Eltern	73
1.1.70	Eltern	74
1.1.71	Eltern	75
1.1.72	Eltern	76
1.1.73	Eltern	77
1.1.74	Eltern	78
1.1.75	Eltern	79
1.1.76	Eltern	80
1.1.77	Eltern	81
1.1.78	Eltern	82
1.1.79	Eltern	83
1.1.80	Eltern	84
1.1.81	Eltern	85
1.1.82	Eltern	86
1.1.83	Eltern	87
1.1.84	Eltern	88
1.1.85	Eltern	89
1.1.86	Eltern	90
1.1.87	Eltern	91
1.1.88	Eltern	92
1.1.89	Eltern	93
1.1.90	Eltern	94
1.1.91	Eltern	95
1.1.92	Eltern	96
1.1.93	Eltern	97
1.1.94	Eltern	98
1.1.95	Eltern	99
1.1.96	Eltern	100
1.1.97	Eltern	101
1.1.98	Eltern	102
1.1.99	Eltern	103
1.1.100	Eltern	104

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1 EINLEITUNG	1
1.1 Stoffwechselphysiologische Leistung und Kohlenhydratstoffwechsel	1
1.2 Zur hormonellen Regulation der Substratverteilung und - utilisation im Wiederkäuerorganismus: Insulin und Glucagon	2
1.2.1 Insulin	2
1.2.2 Glucagon	3
1.2.3 Der Insulin-Glucagon-Quotient	4
1.2.4 Einfluß der Laktation auf den Stoffwechsel	5
1.3 Kriterien für metabolische Leistung und Belastung	6
1.4 Problemstellung	8
1.4.1 Glucosetoleranztest	11
1.4.2 Bromsulphthalein-Clearance-Test	12

	Seite
2 MATERIAL UND METHODEN	14
2.1 Tiermaterial, Haltung und Fütterung	14
2.2 Versuchsdurchführung	15
2.3 Bromsulphthalein (BSP)-Test	17
2.4 Intravenöser Glucosetoleranztest (IVGTT)	17
2.5 Entnahme, Aufbereitung und Konservierung der Blutproben	18
2.6 Biochemisch-analytische Methoden	19
2.6.1 Glucose	19
2.6.2 Freie Fettsäuren	19
2.6.3 Harnstoff und Bilirubin	20
2.6.4 Enzyme	20
2.6.5 Radioimmunologische Insulin- und Glucagon- bestimmung	21
2.6.6 Bromsulphthaleinbestimmung	21
2.7 Mathematische Methoden	22
2.7.1 Berechnung der Halbwertszeit ($T_{1/2}$)	22
2.7.2 Kompartimentmodellanalyse	22
2.8 Statistik	24

	Seite
3	ERGEBNISSE
3.1	Untersuchungen an Metaboliten und Hormonen im Blutplasma
3.1.1	Tageszeitlicher Verlauf der Metabolitkonzentrationen
3.1.2	Tageszeitlicher Verlauf der Hormonkonzentrationen
3.1.3	Vergleichende Bewertung der Stoffwechselparameter
3.1.4	Zur individuellen Variabilität von Plasma-glucagon
3.1.5	Der Insulin/Glucagon Quotient
3.1.6	Korrelationen zwischen den Meßwerten
3.1.7	Zusammenhang zwischen Glucagonspiegel und elterlichen Leistungsdaten
3.2	Einfluß des katabolen Stoffwechselzustandes auf die Glucoseelimination und die Insulinantwort im Blutplasma nach exogener Glucosezufuhr
3.2.1	Eliminationsverlauf, Halbwertszeit und fraktionelle Elimination von Glucose im Plasma
3.2.2	Insulinantwort nach Glucosebelastung

	Seite
3.2.3 Flächenäquivalente für den Konzentrationsverlauf von Glucose und Insulin nach intravenöser Glucoseapplikation	55
3.3 Einfluß des katabolen Stoffwechsels auf die hepatobiliäre Elimination des Farbstoffes Bromsulphthalein (BSP)	57
3.3.1 Eliminationsverlauf, Halbwertszeit und fraktionelle Elimination von BSP im Plasma	57
3.3.2 3-Kompartiment-Modell-spezifische hepatobiliäre BSP-Clearanceraten	60
5 DISKUSSION	63
6 ZUSAMMENFASSUNG	78
SUMMARY	81
7 SCHRIFTENVERZEICHNIS	84

1 EINLEITUNG

1.1 Stoffwechselphysiologische Leistung und Kohlenhydratstoffwechsel

Die stoffwechselphysiologische Leistung ist ein quantitativer Vorgang: Die biosynthetische Umwandlung von Nährstoffen in tierische Produkte (Fleisch, Milch u.a.). Diese Leistungen resultieren aus dem Zusammenwirken von Erbanlagen (Genen) und Umwelt (Klima, Nährstoffe u.a.). Die Regulation des Leistungsstoffwechsels von Wiederkäuern läßt sich nach GIESECKE (1981) grundsätzlich in vier verschiedene Ebenen aufteilen, die in gegenseitiger Wechselbeziehung stehen: Die Futteraufnahme, den Stoffwechsel der Mikroorganismen im Pansen, die intrazelluläre Regulation der enzymkatalysierten Reaktionen und die zentrale Regulation des Stoffaustausches zwischen den Organen durch Stoffwechselhormone und bestimmte Zwischenverbindungen wie Glucose, 3-Hydroxybutyrat u.a. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich in der Hauptsache mit der Frage inwieweit speziell die für den Energiestoffwechsel bedeutsamen Hormone Insulin und Glucagon, aber auch Metabolite wie Glucose, Harnstoff oder Freie Fettsäuren sowie verschiedene Enzyme, verschiedene metabolische Belastung bei Jungrindern widerspiegeln.

Dabei kommt gerade dem Kohlenhydratstoffwechsel eine große Bedeutung zu, weil die Glucose zum einen das Hauptsubstrat im Energiestoffwechsel darstellt zum anderen Bestandteil der Laktose ist, die als leistungsbegrenzender Faktor in der Milchsynthese gilt. Entscheidend ist dabei, daß der Wiederkäuer im Unterschied zum Monogastrier die Glucose nur in geringem Umfang direkt aus der Nahrung aufnimmt und sie stattdessen vorwiegend aus Propionat selbst synthetisiert. Dieser in der Leber lokalisierte Syntheseprozess wird unter anderem von den Pancreashormonen Glucagon (Synthese) und Insulin (Utilisation) gesteuert, die dadurch maßgeblich Einfluß auf die gesamte Stoffwechselleistung des Organismus ausüben. Daher ist anzunehmen, daß sich genetisch fixierte stoffwechselphysiologische Leistungsmerkmale in einem individuellen Konzentrations-"Verhalten" der genannten Hormone und Metabolite zeigen, insbesondere dann, wenn der Stoffwechsel besonderen Belastungen ausgesetzt ist.

1.2 Zur hormonellen Regulation der Substratverteilung und -utilisation im Wiederkäuerorganismus: Insulin und Glucagon

1.2.1 Insulin

Das Insulin aus den β -Zellen des Pancreas steht bei Wiederkäuern ebenso wie bei anderen Säugetieren im Zentrum der metabolischen Regulation. Auswirkungen des Insulins sind im Kohlenhydrat-, Fett- und Proteinstoffwechsel zu erwarten.

So ist Insulin ein hypoglycämisches Hormon, das primär für die Steigerung der Glucoseaufnahme in die Muskulatur (HAY et al., 1984) und das Fettgewebe zuständig ist. Keinen Einfluß dagegen hat Insulin auf die Glucoseaufnahme in die Milchdrüse oder den trächtigen Uterus (LAARVELD, 1981; GIESECKE et al., 1983). Die Glucoseversorgung dieser Gewebe hängt allein von der Plasmaglukosekonzentration ab. Gleiches gilt für die Aminosäureaufnahme der Milchdrüse (BROCKMAN, 1986). Auch im Eiweißstoffwechsel ist die anabole Funktion von Insulin von Bedeutung. Insulin steigert die Aufnahme von Aminosäuren in die Muskulatur und fördert die Proteinbiosynthese auch über die Glucoseversorgung (HORN, 1983). Bei der Regulation des Fettstoffwechsels übernimmt das Insulin vorwiegend die Rolle eines Aktivators verschiedener enzymkatalysierter Syntheseprozesse. So aktiviert Insulin die Acetyl-Co-A-Carboxylase und damit die FS-Synthese sowie die Glucose-6-P-Dehydrogenase und damit den Pentose-P-Weg zur Gewinnung von NADPH. Die durch Insulin gesteigerte Glucoseverfügbarkeit im Fettgewebe erhöht die Produktion von α -Glycerinphosphat und folglich auch die Veresterungsrate mit Fettsäuren. Dies zusammen mit einer durch Glucose und Insulin gesteigerten Lipoprotein-Lipase-Aktivität im Kapillarendothel der Fettgewebe (PRIOR und SMITH, 1982) führt dazu, daß die Fettspeicherung im Fettgewebe letztlich zunimmt.

Darüberhinaus hat Insulin anscheinend auch einen antilipolytischen Effekt. So konnten durch Insulinbehandlungen an normalen Schafen die Konzentrationen von Glycerin (BERGMAN, 1968) und von FFS (WEST und PASSEY, 1967) im Blutplasma gesenkt werden. Am isolierten Fettgewebe stellt sich dagegen die Insulinwirkung kontrovers dar. Langzeitinjektionen erniedrigen die lipolytische Aktivität von

Fettzellen (YANG und BALDWIN, 1973). METZ und VAN DEN BERGH (1972) stellten dagegen an Fettgewebsschnitten keine derartige Wirkung fest. Der Kohlenhydratstoffwechsel der Leber ist ebenfalls insulinabhängig. Rezeptoren für Insulin konnten an Ziegenhepatozyten nachgewiesen werden (GILL und HART, 1979). Indem Insulin die Proteinsynthese stimuliert, die Proteolyse im Muskel und die Glycerinfreisetzung aus dem Fettgewebe aber erniedrigt, stehen geringere Mengen gluconeogenetischer Vorstufen für eine hepatische Glucosesynthese zur Verfügung mit der Konsequenz, daß der Netto-glucoseausstoß der Leber zurückgeht (BROCKMAN, 1986). Zusätzlich zu diesem mehr peripheren Effekten ist ein weiterer Einfluß von Insulin auf die Leber darin zu sehen, daß es die Glucagon- bzw. Katecholamin-stimulierte Gluconeogenese hemmt (HART, 1983).

1.2.2 Glucagon

Im Gegensatz zum Insulin sind die stoffwechselregulatorischen Funktionen von Glucagon zumindest beim Wiederkäuer noch nicht hinreichend erforscht.

Fest steht, es handelt sich um ein potentes hyperglycämisches Hormon, das, wie die Glucocorticoide und Katecholamine, sowohl die Glykogenolyse als auch die Gluconeogenese stimuliert (BROCKMAN und BERGMAN, 1975), letzteres vorwiegend durch die gesteigerte hepatische Aufnahme von Aminosäuren und Lactat. Ein positiver Einfluß auf die Gluconeogenese aus Propionat konnte an Schafen unter normalen Haltungsbedingungen dagegen nicht demonstriert werden (BROCKMAN, 1978).

Die basale Glucagonkonzentration im Blutplasma hat offensichtlich nur geringen Einfluß auf die Glucoseproduktion. Das ist aus Versuchen von BROCKMAN (1979) an Schafen zu schließen, bei denen die Glucagonkonzentration durch Somatostatininfusionen unterdrückt wurde und nur marginale Änderungen in der Glucoseproduktion auftraten. Bedeutungsvoller als die Höhe des durchschnittlichen Glucagonplasmaspiegels scheint im Hinblick auf die Glucoseproduktion eine Änderung der Glucagonkonzentration zu sein (BROCKMAN, 1986).

Der Einfluß von Glucagon auf den Fettstoffwechsel von Wiederkäuern ist verschwindend gering. So hat eine Glucagonapplikation in vivo nur geringe Erhöhungen des FFS- und Glycerinspiegels zur Folge (BASSET, 1971; BROCKMAN, 1976; BROCKMAN et al., 1975). Dieses Erkenntnis entspricht den bei in vitro Studien erzielten Ergebnissen von ETHERTON et al. (1977).

Damit Glucagon überhaupt eine lipolytische und auch ketogenetische Wirkung haben kann, müßte nach BROCKMAN (1986) eine sehr niedrige Plasmainsulinkonzentration vorliegen.

1.2.3 Der Insulin-Glucagon-Quotient

UNGER (1971) erkannte als erster die Bedeutung des Insulin/Glucagon-Quotienten für die Glucosehomöostase bei Monogastriern. BASSET (1975) übertrug diese Erkenntnis auf den Wiederkäuerstoffwechsel. Man geht heute davon aus, daß z.B. das Verhältnis bei laktierenden Tieren niedrig sein muß, um die Verfügbarkeit von Energiesubstraten für die Milchproduktion zu maximieren (z.B. HART, 1983). Denn bei einem niedrigen Insulin-Glucagon-Quotienten dominieren glycogenolytische und gluconeogenetische Prozesse und zugleich wird die Leberaufnahme von Aminosäuren aus der Muskulatur gesteigert (TRENKLE, 1978). Ein hohes Verhältnis der beiden Hormone zueinander fördert dagegen die Glykogenese und die periphere Utilisation von Glucose und Aminosäuren (DE BOER, 1985). Eine Imbalanz im Verhältnis von Insulin zu Glucagon limitiert die Glucoseverfügbarkeit. BASSET (1978) vermutet, daß der nach der Fütterung auftretende Glucagonanstieg das Insulin-Glucagongleichgewicht aufrecht erhält, um den Leberglyucoseausstoß trotz ansteigendem Plasmainsulinspiegel zu gewährleisten.

1.2.4 Einfluß der Laktation auf den Stoffwechsel

Ebenso wie bestimmte Stoffwechselsituationen ist auch das Leistungsvermögen einer Kuh anhand ganz bestimmter Hormon- und Metabolitkonzentrationen im Blutplasma charakterisierbar. So ist der Insulinspiegel bei Hochleistungsrindern signifikant niedriger als bei Kühen mit normaler Milchleistung (LOMAX et al., 1979, GIESECKE et al., 1987). Rinder, deren Leistungsvermögen auf Milchproduktion ausgerichtet ist, haben sogar eine um die Hälfte verringerte Plasmainsulinkonzentration im Vergleich zu Fleischrindern, beziehungsweise entsprechenden Kreuzungsrasen mit genetisch fixierter schlechter Milchleistung (BINES und HART, 1978).

Diese deutlichen Konzentrationsunterschiede geben dann einen Sinn, wenn man die jeweilige Situation der Energieverteilung bei diesen Tieren betrachtet. Kühe, die eine positive Energiebilanz aufweisen und an Gewicht zunehmen, benötigen Insulin, um überschüssige Energiesubstrate im Gewebe zu deponieren. In der Laktation ist der Metabolitfluß auf Milchsynthese und nicht auf Fettansatz ausgerichtet; Insulin ist darum niedrig zu halten (GIESECKE et al., 1987). Eine zum Zeitpunkt der Hochlaktation vorherrschende negative Energiebilanz führt zudem zu einer Mobilisierung endogener Energiereserven, wie Aminosäuren und Freie Fettsäuren mit gleichzeitiger Gewichtsabnahme. Auffallend ist auch eine um 25 % erhöhte Insulinaufnahme in der Leber bei Tieren in der Hochlaktation gegenüber nicht laktierenden Kühen (LOMAX et al., 1979). Glucagon tendiert dazu, bei Kühen mit hohem Insulinspiegel ebenfalls hoch zu sein, ist aber wesentlich weniger leistungsabhängigen Konzentrationschwankungen unterworfen als Insulin (HERBEIN et al., 1982). Der Glucagonspiegel ist bis auf einen maximal 20 %igen Abfall drei bis vier Wochen post partum, über die gesamte Laktationsperiode annähernd gleich (TRENKLE, 1986).

Ein bekanntermaßen empfindliches Kriterium zur Beurteilung des Stoffwechselstatus sind die Freien Fettsäuren im Blutplasma (GIESECKE, 1983). Bereits 3 Wochen vor der Kalbung ist ein signifikanter Anstieg der Plasmakonzentration erkennbar, der sich stetig

fortsetzt und 6 Wochen post partum das Doppelte der Ausgangskonzentration ante partum erreicht (GIESECKE et al., 1983; VEITINGER, 1983). WOLFSCHAFFNER (1984) setzte den Plasmagehalt an Freien Fettsäuren bei Kühen in Beziehung zu ihren Milchleistungsdaten. Der dabei ermittelte prozentuale Fettgehalt der Milch stand in signifikant ($p < 0.05$) positiver Korrelation zur Konzentration der Freien Fettsäuren 3 Wochen post partum. Untersuchungen von GIESECKE et al. (1987) zeigten sogar einen statistisch gesicherten positiven Zusammenhang zwischen Tagesmilchleistung und der Konzentration von Freien Fettsäuren im Blutplasma ($r = 0.824$, $p < 0.001$, $n = 14$). Ebenfalls signifikant ist ein leichter Anstieg der Plasmaketonkörper in der Frühaktation. Das gleiche gilt für den Plasmaglucosecabfall zum Zeitpunkt maximaler Laktationsleistung (DE BOER, 1985; GIESECKE, 1987). Das Leistungsniveau kann hier eine maßgebliche Rolle spielen.

1.3 Kriterien für metabolische Leistung und Belastung

Genetisch fixierte Unterschiede in der metabolischen Leistungsfähigkeit von Tieren werden unter entsprechenden Stoffwechselbelastungen deutlich erkennbar. Die am eingehendsten untersuchte experimentell induzierte Stoffwechselbelastung beim Wiederkäuer ist der Futterentzug. TILAKARATNE (1980) ließ Bullen mit unterschiedlichem genetischen Potential für Milchleistung drei Tage lang hungern und entdeckte dabei signifikante Unterschiede im Anstieg der Konzentration von Harnstoff und Freien Fettsäuren gegen Ende der Hungerperiode. Die Konzentrationsänderungen von Insulin, Thyroxin und Metaboliten waren bei Tieren mit geringerer Vererbungsleistung deutlich höher ausgefallen. Versuche an Schafen zeigten, daß bereits bei einer Futterrestriktion um 46 % ein signifikanter Anstieg von Ketonkörpern sowie eine Abnahme des Plasmaglucosecspiegels mit gleichzeitigem Milchleistungsrückgang auftritt (DE BOER et al., 1985).

Bei einem bei Schafen experimentell erzeugten Futterentzug um 80 % (GOW et al., 1981), war zusätzlich ein deutlicher Anstieg der Konzentration Freier Fettsäuren nachweisbar. Auch das Insulin-Glucagonverhältnis verringerte sich trotz eines leichten Glucagonabfalls am zweiten Tag um 50 % (DE BOER et al., 1985). Für diesen Glucagonabfall in der ketonämischen Phase gibt es keine eindeutige Erklärung. CARRUTHERS et al. (1974) nahmen an, daß die Glucagonsekretion vom Anstieg der Freien Fettsäuren und Ketonkörper gehemmt wird. Dieser Auffassung schloß sich auch BROCKMAN (1986) an.

Generell besteht bei gefütterten Tieren eine direkte Abhängigkeit der Gluconeogeneserate von der Verfügbarkeit der aus dem Digestions-trakt aufgenommenen Glucosevorstufen, wie z.B. Propionat und Aminosäuren. Bei hungernden Tieren aber führt die fehlende bzw. verringerte Verfügbarkeit dieser Stoffe zur Mobilisierung von Körpergewebe mit gleichzeitigem Anstieg der Freien Fettsäuren. Durch die Applikation von Phlorizin kann ein bestehender kataboler Stoffwechselzustand zusätzlich erheblich verstärkt werden (BENDISCH, 1986). Phlorizin verursacht über eine kompetitive Hemmung der Glucoserückresorption im Nierentubulus eine Glucosurie. Das Ergebnis ist ein permanenter Glucoseverlust, mit der Konsequenz, daß der Energiestoffwechsel z.B. bereits nach wenigen Tagen Hungern + Glucosurie Charakteristika aufweist, die denen einer Hochleistungskuh quantitativ und regulatorisch ähnlich sind (BENDISCH, 1986). Phlorizin selbst hat keinen Einfluß auf die Insulinausschüttung, außer über die Erniedrigung der Plasmaglukosekonzentration (HALES, 1971). Ein ketonämischer Zustand kann nach Ansicht von LYLE et al. (1984) nur durch zusätzlichen Futterentzug provoziert werden. Dabei kommt es aber zu signifikanten Konzentrationsänderungen der stoffwechselrelevanten Hormone und Metabolite. Der Anstieg der Freien Fettsäuren im Blutplasma ist das Resultat einer durch Plasmainsulinabfall induzierten Fettgewebslipolyse, um ein alternatives Substrat für die Oxidation zur Verfügung zu stellen. Während unter "Normalbedingungen" eine enge Beziehung zwischen Freien Fettsäuren und Glucose mit tageszeitlichen Variationen, die offensichtlich der Fermentationsrate im Pansen folgen, besteht, ist diese unter Futterentzug und Phlorizineinwirkung

wesentlich schwächer ausgeprägt (GÜNZEL und GIESECKE, 1974). Einer geringen Senkung des Glucosespiegels steht ein über sechsfacher Anstieg der Freien Fettsäuren gegenüber, wie GÜNZEL (1973) an Schafen und BENDISCH (1986) an Ziegen nachwies. JACKSON (1966) erkannte ebenfalls bei Schafen einen signifikanten Anstieg von Ketonkörpern, dessen größter Effekt sich im Verlauf der ersten vier Tage zeigte.

1.4 Problemstellung

Für eine hohe Milchleistung ist eine besondere hormonale Regulation des Energiestoffwechsels, vor allem im Hinblick auf eine ausreichende mamäre Verfügbarkeit von Glucose, von ausschlaggebender Bedeutung. Die Essentialität von Glucose als Substrat für die laktierende Milchdrüse, aber auch für Foetus, Nervensystem und Blutzellen, gilt auch bei Wiederkäuern als gesichert (GIESECKE et al., 1982). Der Glucosestoffwechsel wird bekanntermaßen von einer Reihe von Substraten, Hormonen, Geweben und Organen stark beeinflusst (BINES, 1978). So besteht eine Hauptaufgabe der Leber darin, permanent Glucose zu synthetisieren. Da dieses Organ auch unter Fütterungsbedingungen nur zu einer unbedeutenden Glucoseaufnahme befähigt ist, ist der Nettoausstoß von Glucose bei den intensiver gefütterten, laktierenden Tieren besonders auffällig (GIESECKE und STANGASSINGER, 1982). Für die Verteilung dieses und anderer Energiesubstrate zwischen einer Verwertung bzw. Speicherung in Geweben und dem mamären Enzug für die Milchproduktion kommt den pankreatischen Hormonen Insulin und Glucagon und dabei insbesondere deren molaren Konzentrationsquotienten eine wichtige Rolle zu (HART, 1983). Eine Imbalanz in der Reaktion dieser beiden sich antagonisierenden Hormone zugunsten des Glucagons ist gleichbedeutend mit einer Limitierung der metabolischen Glucoseverfügbarkeit in insulinabhängigen Geweben (DE BOER et al., 1985). Das bedeutet, daß der Organismus um seinen Erhaltungsbedarf zu decken, zu einem beträchtlichen Teil auf gespeicherte Energieträgersubstanzen zurückgreifen muß. Potentielle Kandidaten hierfür sind einmal die lipolytisch freigesetzten FFS und die daraus gebildeten Ketonkör-

per. Da die Regulation der Lipidmobilisation in der Regel ungenügend ist und zudem auch noch einer erheblichen individuellen Variabilität durch genetische und äußere Einflüsse unterliegt, können neben beträchtlichen Leistungsunterschieden auch Energieverluste durch Ketonurie, sowie Krankheiten, wie die Ketoacidose und die Fettleber, in diesem Stoffwechselstadium auftreten. Für die laktierende Kuh liegen bereits eine Reihe gesicherter Ergebnisse vor, die auf leistungsbezogene, genetisch abhängige Unterschiede in der Stoffwechselregulation hindeuten (LOMAX et al., 1979; GIESECKE et al., 1987). Dagegen ist noch wenig bekannt, ob die jeweilige individuelle "Potenz" zur Stoffwechselregulation bereits bei noch nicht trächtigen Jungrindern oder Kälbern unter experimentell induzierten künstlichen Belastungen erkennbar ist und wenn ja, ob sich das dabei erhaltene metabolische Reaktionsmuster mit dem durch die Laktation induzierten, deckt. GROTH et al. (1983) untersuchten an Kälbern und Besamungsbullen die Reaktion stoffwechselrelevanter Blutbestandteile unter Nahrungsentzug. Nach ihrer Ansicht spielen dabei vor allem die Freien Fettsäuren mit zunehmenden Alter eine immer größere Rolle als Energieträger. Als weitere Parameter zur Voraussage der späteren Milchleistung sehen die Autoren außerdem Harnstoff, Glucose und den Insulinspiegel als geeignet an.

SINNETT-SMITH et al. (1987) unternahmen ebenfalls an HF-Kälbern mit unterschiedlichen genetischen Voraussetzungen für Milchleistung Belastungsversuche durch Futterentzug, Kälteexposition und Natriumpropionatinfusion. Das Resultat: Die Harnstoffkonzentration im Blutplasma war ohne Belastung bei allen Tieren gleich, stieg aber unter Fastenbedingungen bei genetisch weniger wertvollen Tieren wesentlich deutlicher an. Für Freie Fettsäuren konnten keine Unterschiede im Anstieg festgestellt werden. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu denen von TILAKARATNE (1980), der eine größere Freie Fettsäuren-Konzentration bei genetisch hochwertigen Tieren beobachtete.

Über die Eignung von Enzymaktivitäten für die Zuchtwahl beim Rind herrschen unterschiedliche Auffassungen. LØVENDAHL (1987) warnt davor, Enzyme als Indikatoren für die Milchleistung anzusehen, da diese nur außerhalb ihrer funktionellen Umgebung untersucht werden

können und dabei unberücksichtigt bleibt, daß sich ihre vielfältigen Varianten in ihrer Aktivität unterscheiden. Enzyme sind, im Gegensatz zu Hormonen, nur für eine einzige Reaktion in einem Gewebe verantwortlich. Hormone dagegen kontrollieren eine Reihe von Prozessen und sind daher für die Milchleistungsanalyse wesentlich wertvoller.

Demgegenüber halten KRÜGER et al. (1969) Enzymprofile für mögliche Selektionskriterien. Sie untersuchten speziell GOT, GLDH, GPT und AP bei laktierenden Rindern. Dabei ergaben sich außer tageszeitlichen-, alters-, geschlechts- und umweltbedingten Einflüssen insbesondere für ICDH und AP eindeutig genetisch bedingte Konzentrationsunterschiede innerhalb einer Rasse. GRAF et al. (1978) untersuchten ebenfalls, ob eine Beziehung zwischen Enzymaktivität und Milchleistung besteht.

Der zugrundegelegte Gedanke war, daß es durch den laktationsbedingten Streß, den die Milchleistung darstellt, ubiquitär zur Permeabilitätszunahme der Zellmembran oder zur vermehrten Zellmauserung und dadurch zu einem Enzymaustritt mit Erhöhung des Plasmaspiegels kommen kann. Vor allem für die 3. Laktationsperiode war eine enge Korrelation von SDH und Milchleistung festzustellen. Aber auch GLDH- und GOT-Konzentration hatten eine relativ deutliche Beziehung zur Milchmenge.

Das Hauptziel der vorliegenden Arbeit ist es deshalb, durch die Anwendung bestimmter Versuchsbedingungen, wie Futterentzug und Glucosurie bei noch nicht trächtigen Jungrindern, standardisierbare und reproduzierbare Stoffwechselbelastungen zu schaffen, die denen von laktierenden Tieren nahekommen. Durch die Untersuchung des dadurch induzierten Konzentrationsverlaufes bestimmter energiestoffwechselrelevanter Hormone (Insulin und Glucagon), Metabolite (Glucose, FFS, Harnstoff und Bilirubin) und Enzyme (SDH, GLDH, -GT und ICDH) im Blutplasma sowie durch bestimmte Funktionstests (Glucosetoleranztest, BSP-Clearance), soll ein individuelles metabolisches Reaktionsmuster erstellt werden.

Zur Eignung dieser Funktionstests läßt sich folgendes feststellen:

1.4.1 Glucosetoleranztest

Die intravenöse Infusion von stoffwechselrelevanten Hormonen und Metaboliten gibt genaue Auskunft über Stoffwechselvorgänge (LAND, 1983). Dabei dient vor allem der Glucosetoleranztest als wertvolles diagnostisches Hilfsmittel zur Erkennung von Stoffwechselstörungen, speziell von Diabetes mellitus. Beim Wiederkäuer ist in diesem Zusammenhang zu berücksichtigen, daß nur durch intravenöse Applikation von Glucose eine nennenswerte Erhöhung des Blutzuckerspiegels zu erreichen ist (BELL und JONES, 1945). Einer Reihe von Arbeiten an Rindern (z.B. SHAW, 1943, BELL and JONES, 1945, HOLMES, 1951, HOVE, 1978 und PALMQUIST et al., 1981) ist zu entnehmen, daß ein initial zugrundegelegter monoexponentieller Verlauf bei der Glucoseelimination aus dem Blutplasma reproduzierbare Berechnungen der Halbwertszeit und der Eliminationsrate zuläßt. Berücksichtigt man zusätzlich zur Glucose-Elimination die Insulinantwort auf den Glucosereiz (TEWIS, 1984, VEITINGER, 1983, PALMQUIST et al., 1981), so lassen sich auch bessere Aussagen über die Insulinsekretion bzw. -elimination machen.

So stellten HOVE (1978) und STANGASSINGER (1985) signifikant verringerte Insulinantworten nach einem Futterentzug fest. CHRISTENSEN (1985) infundierte nach Futterentzug Glucose bei Kälbern reiner Milchrassen und Kälbern von Fleischrindern. Die Insulinantwort der Mastkälber war dabei deutlich größer als die der reinen Milchrinder. LOMAX (1979) und VEITINGER (1983) untersuchten die Insulinantwort nach Glucoseinfusion bei laktierenden und nichtlaktierenden Kühen der Rasse Holstein-Friesian. Beide kommen übereinstimmend zu dem Ergebnis, daß der Plasmainsulinspiegel bei nicht-laktierenden Tieren signifikant höher ansteigt.

Aus tierzüchterischer Sicht ist vor allem die Arbeit von HART et al. (1978) aufschlußreich. Die Autoren fanden innerhalb einer Rasse deutliche Unterschiede in den provozierten Insulinblutspiegeln zwischen Tieren verschiedener Leistungsniveaus, die offensichtlich auf unterschiedliche Sekretionsraten zurückzuführen sind (HART et al., 1980).

1.4.2 Bromsulphthalein-Clearance-Test

Neben der heute hauptsächlich angewandten Enzymdiagnostik stellt der Bromsulphthaleintest eine schon seit 1925 bekannte Alternative in der Leberfunktionsprüfung dar (ROSENTHAL und WHITE). Bromsulphthalein ist ein anionischer, organischer Farbstoff, der hauptsächlich an Plasmaalbumin gebunden (BAKER, 1966), mittels Carrier von den Hepatozyten aufgenommen wird (CORNELIUS et al., 1967; LEVI et al., 1969). Mit Glycerin, Cystein, Alanin (BOURDEAU und MORAILLON, 1981) oder Glutathion (CENTER et al., 1982) partiell konjugiert, erfolgt über einen aktiven Transportmechanismus die Ausscheidung über die Gallenflüssigkeit (WHEELER et al., 1960). Der vor allem in der Humanmedizin angewandte Farbstofftest eignet sich besonders für die Diagnose bestimmter Lebererkrankungen wie Leberzirrhose, chronische Hepatitiden sowie der Fettleber (PEZHOLD und KESSEL, 1957). In seiner diagnostischen Sicherheit ist er der Messung der Serumtransaminasen hinsichtlich falsch positiver Ergebnisse überlegen (VIDO und WILDHIRT, 1969). Vorwiegend beim Menschen wurde der BSP-Test vom Indocyanin-Farbstoff-Test und der heute allgemein gebräuchlichen Enzymdiagnostik verdrängt, wegen eventuell auftretender Nebenwirkungen bis hin zum anaphylaktischen Schock. In der Veterinärmedizin fand der BSP-Test erst relativ spät Eingang in die Diagnostik von Leberfunktionsstörungen. HOERLEIN und GREEN (1950) sowie GREMMEL (1951) beschrieben erstmals die klinisch-diagnostische Anwendung von BSP bei Hunden. Sie erkannten übereinstimmend den Wert des Tests sowohl in der frühzeitigen Diagnose hepatischer Dysfunktionen ohne bestehende Bilirubinämie als auch seine Aussagekraft für die Stellung einer Prognose. Bei Untersuchungen über die Auswirkung von Stoffwechselstörungen auf die Farbstoffeliminationsleistung der Wiederkäuerleber zeigte ROBERTSEN (1957), daß die BSP-Clearance-Rate bei 6 ketonämischen Kühen im Vergleich zur Kontrollgruppe mit normaler Stoffwechselfunktion hochsignifikant erniedrigt war. Das bedeutet, daß der BSP-Test bei Wiederkäuern auch für die Beurteilung alimentär beeinträchtigter Leberfunktionen, wie sie bei der Erzeugung experimentell induzierter kataboler Stoffwechselzustände entstehen, geeignet ist. Unter-

stützt wird diese Annahme dadurch, daß es bei totalem Futterentzug beim Mutterschaf (FORBES, 1966) wie bei der laktierenden Kuh (CAKALA, 1975) innerhalb der ersten 48 Stunden zu einer signifikanten Erhöhung der Halbwertszeit der BSP-Elimination kommt. Eine Verlängerung der Fastenperiode führte zu keiner weiteren signifikanten Verschlechterung in der BSP-Ausscheidung.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Tiermaterial, Haltung und Fütterung

Die Untersuchungen erfolgten an 12 weiblichen Jungrindern der Rasse Holstein-Friesian (HF) im Alter von 12 - 15 Monaten, auf dem Lehr- und Versuchsgut Oberschleißheim. Nähere Einzelheiten zum Tiermaterial sind der Tabelle 1 zu entnehmen. Vor Versuchsbeginn wurden die Tiere im Boxenlaufstall auf Spaltenböden gehalten und täglich zwischen 5.30 und 6.30 sowie zwischen 15.00 und 16.00 gefüttert. Pro Tier und Tag wurden neben Heu und Maissilage zur freien Aufnahme zusätzlich 0.85 kg Kraftfutter (29.3 % Hafer, 29.3 % Gerste, 29.3 % Sojaextraktionsschrot, 12.1 % Mineralstoffmischung) gereicht. Zum Versuchszeitpunkt waren alle Tiere klinisch gesund und nicht trächtig.

Tabelle 1: Tiermaterial

Ohr-Nr.	Vers.-Nr.	Geb.-Datum	VATER	MUTTER	Alter b.Versuchsbeginn (in Wo)
7389	1	6.2.86	NORSTAR	931	61
7385	2	15.1.86	"	932	64
0626	3	9.3.86	FORTEX	823	56
3924	4	4.4.86	NORSTAR	948	52
3923	5	2.4.86	EMINENT	801	53
3928	6	5.4.86	NORSTAR	933	53
3929	7	5.4.86	"	933	53
0624	8	23.2.86	FORTEX	875	59
3926	9	4.4.86	NORSTAR	944	54
3985	10	5.4.86	EMINENT	878	54
3988	11	26.4.86	"	941	51
3927	12	5.4.86	FORTEX	670	54

2.2 Versuchsdurchführung

Die Tiere wurden gewogen, jeweils 4 Tage vor Versuchsbeginn in Anbindehaltung mit Stroheinstreu verbracht und mittels Kopfhalter fixiert.

24 Stunden vor der ersten Blutentnahme wurde den Tieren ein Dauerkatheter (Nutricath "S"-2181, 60 cm; Fa. Vygon, Aachen) in die Vena jugularis gelegt, mit Klebeband fixiert, mit einem 25 cm langen Verlängerungsschlauch versehen und anschließend beides mit isotoner Natriumcitrat-Lösung (3.13 %) (Fa. Fresenius, Bad Homburg) gefüllt.

Der eigentliche Versuchsablauf (siehe auch Tabelle 2) war wie folgt: Am Tag 1 wurde an den noch unbehandelten Tieren ein Tagesprofil (= Kontrollwerte) der für die Untersuchung ausgewählten Blutparameter Glucose, Freie Fettsäuren, Harnstoff, Bilirubin, Glucagon, Insulin sowie die Enzyme GLDH, ICDH, γ -GT und SDH erstellt. Dazu wurde den Tieren bei normaler Fütterung jeweils um 7.00, 9.00, 11.00, 13.00, 15.00 und 17.00 Uhr Blut entnommen. Direkt im Anschluß an die letzte Blutentnahme erfolgte ein Leberfunktionstest mit Bromsulphthalein sowie nach einer 30-minütigen Pause (gegen 18.10 Uhr) ein intravenöser Glucosetoleranztest (IVGTT). Nach Abschluß des IVGTT wurde noch am Tag 1 (21.00 Uhr) die erste Applikation von Phlorizin vorgenommen. Die weiteren 8 Phlorizinapplikationen erfolgten dann im 8-stündigen Intervall (5.00, 13.00, 21.00 Uhr). Verabreicht wurde Phlorizin-Dihydrat purum (Rotichrom^R, Fa. Roth, Karlsruhe) subcutan in einer Dosierung von 4 mg/kg KG gelöst in 1,2-Propandiol (1 g/3 ml) (nach YOUNG et al., 1974). Gleichzeitig erfolgte mit der ersten Phlorizininjektion ein vollständiger Futterentzug für die gesamte weitere Versuchsdauer. An den Tagen 2 und 3 wurde durch weniger frequente Blutentnahmen (7.00, 11.00, 14.00 und 17.00 Uhr) die experimentell induzierte Konzentrationsänderung der ausgewählten Metabolite verfolgt. Der 4. Versuchstag glich in seinem Ablauf bezüglich Probenentnahmefrequenz sowie BSP-Test und IVGTT wieder dem 1. Tag (s.o.).

Tabelle 2: Versuchsablauf

Uhrzeit	1. Versuchstag	2. Versuchstag	3. Versuchstag	4. Versuchstag
5.00	Fütterung	2. Phlorizin-injektion	Phlorizin-injektion	Phlorizin-injektion
7.00	Blutprobe	Blutprobe	Blutprobe	Blutprobe
9.00	Blutprobe	-*	-	Blutprobe
11.00	Blutprobe	Blutprobe	Blutprobe	Blutprobe
13.00	Blutprobe	Phlorizin-injektion	Phlorizin-injektion	Blutprobe + Phlorizin-injektion
14.00	-	Blutprobe	Blutprobe	
15.00	Blutprobe	-	-	Blutprobe
16.00	letzte Fütterung			
17.00	Blutprobe	Blutprobe	Blutprobe	Blutprobe
17.20	BSP-Test	-	-	BSP-Test
18.30	IVGTT	-	-	IVGTT
21.00	1. Phlorizin-injektion und Futtererzug	Phlorizin-injektion	Phlorizin-injektion	

* keine Blutentnahme bzw. kein Funktionstest

2.3 Bromsulphthalein (BSP)-Test

Der BSP-Test fand jeweils um 17.20 Uhr des ersten beziehungsweise letzten Versuchstages statt. Unmittelbar vor der Farbstoffinjektion wurde eine Blutprobe zur Bestimmung des Serumleerwertes gezogen. Anschließend wurde BSP als Sulfobromophthalein- Na_2 reinst (Fa. Serva, Heidelberg) in der üblichen Dosierung (ROSENTHAL und WHITE (1924)), von 5 mg/kg Körpergewicht, gelöst in 20 ml Aqua pro injectione, rasch intravenös injiziert und der Katheter mit 20 ml 0.9 % NaCl-Lösung nachgespült. Die Probenentnahme erfolgte 2', 2,5', 3', 3,5', 4', 5', 6', 8', 10', 12', 14', 17', 20', 25', 30', 35' und 40 Minuten nach Beendigung der Injektion.

2.4 Intravenöser Glucosetoleranztest (IVGTT)

Jeweils am 1. und 4. Versuchstag, also sowohl im Stoffwechselnormalzustand als auch bei extrem kataboler Stoffwechsellaage, wurde 30 Minuten nach Abschluß des BSP-Tests jedem Tier, wiederum nach Entnahme einer O-Probe, Glucose als Glucosemonohydrat (Glucosteril^R -40 %; Fa. Fresenius, Bad Homburg) in einer Dosierung von 1 g Glucose/kg^{0.75} innerhalb von 2 - 3 Minuten intravenös injiziert. Blutproben wurden jeweils 5', 10', 15', 20', 25', 30', 40', 45', 50', 55', 60', 70', 80', 90', 100' und 120 Minuten nach Ende der Glucoseapplikation entnommen.

2.5 Entnahme, Aufbereitung und Konservierung der Blutproben

Die Blutentnahme erfolgte mittels Plasma-Monovetten der Fa. Sarstedt (Nümbrecht). Insgesamt wurden jedem Tier zur Metabolit-, Hormon- und Enzymbestimmung pro Entnahme ein Gesamtblutvolumen von 32 ml entzogen, verteilt auf zwei NH_4 -Heparin-beschichtete 10 ml Monovetten (7.5 JE/1 ml Blut) und zwei EDTA-beschichtete 6 ml Monovetten. Eine der beiden EDTA-Monovetten enthielt zusätzlich 0.56 mg Aprotinin, entsprechend 4000 Kallikrein-Inaktivatoreinheiten (Trasylol^R/Fa. Bayer, Leverkusen), als Proteinaseinhibitor. Da nach jeder Probenentnahme der Katheter mit einer 3.13 % Na-Zitratlösung (Fa. Fresenius, Bad Homburg) gefüllt wurde, mußte vor jeder nachfolgenden Probenentnahme das Anfangsaspirat verworfen werden. Alle Proben wurden sofort nach der Entnahme im Eisbad 15 Minuten gekühlt und anschließend in einer Kühlzentrifuge bei $+4^{\circ}\text{C}$ und 3600 g 20 Minuten lang zentrifugiert. Das heparinisierte Plasma zur Bestimmung von Glucose, Bilirubin, Harnstoff und Leberenzymen wurde ebenso wie das EDTA-Plasma zur Bestimmung der freien Fettsäuren sofort in Plastikfläschchen überführt und bei -20°C gelagert. Das mit Trasylol^R versetzte EDTA-Plasma wurde aufgeteilt und in Plastikgefäßen für die Insulinbestimmung, sowie in Glasgefäßen für die Glucagonbestimmung ebenfalls bei -20°C gelagert. Die Probenentnahme während des IVGTT erfolgte ebenfalls mit den bereits erwähnten 10 ml- NH_4 -Heparin-Plasmamonovetten. Die weitere Plasmaaufteilung und -lagerung war wie oben beschrieben. Während des BSP-Tests hingegen wurden Proben mittels 10 ml Serummonovetten (Fa. Sarstedt, Nümbrecht) entnommen. Nach erfolgter Gerinnung bei Zimmertemperatur wurde bei 3000 g 15 Minuten lang ungekühlt zentrifugiert, das Serum anschließend in Plastikgefäße überführt und bei $+4^{\circ}\text{C}$ lichtgeschützt gelagert.

2.6 Biochemisch-analytische Methoden

2.6.1 Glucose

Die Glucosebestimmung im entweißten (0,5 ml 0.3 M HClO₄ + 0,1 ml Plasma) Plasma erfolgte in den Proben zur Erstellung des 4-Tages-Profils mit Hilfe der Hexokinasemethode (Testkombination Glucose, Fa. Boehringer, Mannheim) nach SCHMIDT (1961) durch photometrische Messung bei einer Wellenlänge von 334 nm. Der Konzentrationsverlauf von Glucose beim IVGTT wurde dagegen mittels der GOD-Perid^R-Methode (Fa. Boehringer, Mannheim) durch photometrische Messung bei 578 nm analysiert. Für diese, wie auch für alle nachfolgend wiedergegebenen, photometrischen Messungen stand ein Filterphotometer (Modell 1101 M) der Fa. Eppendorf, zur Verfügung. Bei beiden Analyse-Verfahren diente Precinorm S (Fa. Boehringer, Mannheim) als Kontrollserum zur Überprüfung von Richtigkeit und Präzision.

2.6.2 Freie Fettsäuren

Die freien Fettsäuren (FFS) im EDTA-Plasma wurden mittels eines enzymatischen Farbttests (NEFA-C-Test, Fa. Wako, Neuss) nach der Methode von SHIMIZU (1979) bestimmt. Die photometrische Messung gegen einen Plasmaleerwert erfolgte bei 546 nm.

2.6.3 Harnstoff und Bilirubin

Die Konzentrationen beider Substanzen wurden ebenfalls photometrisch mittels enzymatischer Tests der Fa. Boehringer (Mannheim), bestimmt. Dabei war es erforderlich, das Plasma für die Harnstoffbestimmung nach GUTMANN (1974), um den Faktor 50 zu verdünnen und bei 334 nm die Lichtabsorption zu messen. Die Gesamtbilirubinmessung nach SOMMER (1969) erfolgte dagegen bei 546 nm. Regelmäßig durchgeführte Qualitätskontrollen entsprachen den üblichen Anforderungen.

2.6.4 Enzyme

Die Konzentration aller nachfolgend aufgeführten Enzyme wurde mit Hilfe von Festkombinationen der Fa. Boehringer (Mannheim) photometrisch bestimmt. Die Testverfahren lassen sich dabei auf folgende Autoren zurückführen:

Isocitrat-Dehydrogenase (ICDH)	BERGMEYER (1970)
L- γ -Glutamyl-Transpeptidase (γ -GT)	ZINSER (1977)
Glutamat-Dehydrogenase (GLDH)	GERBER et al. (1973)
Sorbit-Dehydrogenase (SDH),	GERLACH (1957)

Präzision und Richtigkeit der Untersuchungen wichen nicht von den in den Testkombinationen vorgegebenen Qualitätskriterien ab.

2.6.5 Radioimmunologische Insulin- und Glucagonbestimmung

Die Konzentrationen der Hormone Insulin und Glucagon im Blutplasma wurden jeweils über einen spezifischen Radioimmuntest (INSIK 5 Insulin-RIA, Fa. CIS GmbH, Dreiech; RSL Glucagon-RIA, Fa. DRG Instruments GmbH, Marburg) mittels Doppel-Antikörper-Technik bestimmt. Der von der Standardkurve abgedeckte Konzentrationsbereich lag für Insulin und Glucagon bei 5-250 mU/l bzw. 25-2000 ng/l. Die Spezifität des Antiserums lag bei der Insulinbestimmung bei 100 % für Insulin. Kreuzreaktionen mit Glucagon bzw. C-Peptid waren zu 0.25 bzw. 0.07 % zu erwarten. Bei der Glucagonbestimmung wurde pankreastisches Glucagon zu 100 % erfaßt. Kreuzreaktionen mit Darm-Glucagon, Insulin oder Gastrin lagen bei 0.001 % (nach Herstellerangaben).

2.6.6 Bromsulphthaleinbestimmung

Die Bestimmung von Bromsulphthalein erfolgte geringfügig modifiziert nach der Methode von QUARTFORDT et al. (1971). Danach wurden vom Serumleerwert und den BSP-haltigen Proben jeweils im Doppelansatz 0.1 ml mit 1 ml Aqua bidest. verdünnt, mit 0.1 ml einer 0.5 M NaOH-Lösung versetzt und nach einer Reaktionszeit von 10 min der entstandene Farbkomplex im Photometer (Ultrospec 4051, Fa. LKB Biochrom Ltd., Cambridge) bei einer Wellenlänge von 578 nm gemessen. Die BSP-Konzentration wurde mit Hilfe der Steigung b einer Eichgeraden (BSP-Standardlösungen von 30, 50, 80, 100, 150 bzw. 200 mg/l in 3fach-Ansätzen) nach folgender Beziehung bestimmt:

$$\text{Konzentration BSP (mg/l)} = E \times b$$

$$E = \text{Proben - Extinktion; } b = 152,9$$

2.7 Mathematische Methoden

2.7.1 Berechnung der Halbwertszeit ($T_{1/2}$)

Die Halbwertszeit der BSP-Elimination im Serum beziehungsweise des Glucoseabfalls im Plasma wurde nach der von BONASCH und CORNELIUS (1964) wiedergegebenen Formel berechnet:

$$T_{1/2} = \frac{\log 2}{\log c_1 - \log c_2} \times (t_2 - t_1)$$

Dabei sind c_1 und c_2 die Metabolit- bzw. Farbstoffkonzentrationen zum Zeitpunkt t_1 und t_2 .

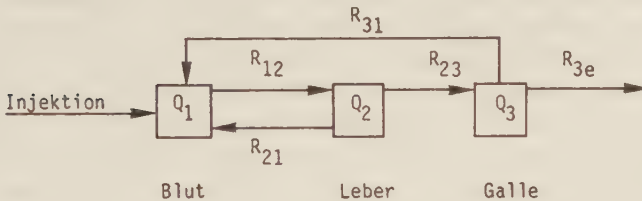
Bei beiden $T_{1/2}$ -Berechnungen entstammten diese Zeitpunkte mit der zugehörigen Konzentration dem Zeitraum mit initial steiler, halb-logarithmisch linearisierbarer Konzentrationsabnahme (Glucose 5 - 20 min, BSP 2.5 - 6 min).

2.7.2 Kompartimentmodellanalyse

In Anlehnung an QUITTERER (1987) wurde dem Verlauf der BSP-Konzentration nach Injektion ein 3-Kompartiment-Modell mit 5 eindeutig identifizierbaren, interkompartimentellen Flußraten (= fraktionelle Clearanceraten) anzupassen versucht (siehe Abbildung 1). Dies gelang nicht in allen Fällen. Bei einzelnen Tieren mußte von den beiden Refluxraten eine und zwar $R_{31} = 0$ gesetzt werden, um eine eindeutige Berechnung der anderen Parameter zu ermöglichen. Wie die nachfolgend wiedergegebenen Ergebnisse (siehe 3.3.2) zeigen, blieb diese Maßnahme ohne größere Auswirkung auf die Ermittlung des gruppenrelevanten R_{31} -Mittelwerts, da dieser Reflux auch dann, wenn

er berechnet werden konnte, extrem niedrig lag. Die Rechenoperationen und Gleichungen zur computerunterstützten analytischen Lösung (Wang PC 720c) beider 3-Kompartimentmodelle, die eine triexponentielle mathematische Beschreibung des BSP(t)-Konzentrationsverlaufs zur Grundlage haben, gehen auf HEINZEL et al. (1977) zurück. Sie standen in Form des "TOPFIT"-Computerprogrammes der Fa. Thomae, Biberach, zur Verfügung.

Abbildung 1: 3-Kompartimentmodell der BSP-Farbstoffelimination



Q = Farbstoffmenge mit identischem kinetischen Verhalten

R = Volumenflußraten:

- R_{12} = hepatozelluläre Aufnahme­rate
- R_{23} = hepatobiliäre Eliminationsrate
- R_{21} = hepatoplasmatische Refluxrate
- R_{31} = biliärplasmatische Refluxrate
- R_{3e} = irreversible biliärintestinale Farbstoffelimination

2.8 Statistik

Soweit die Ergebnisse nicht in Form von Einzelwerten dargestellt sind, werden sie als Mittelwerte ($\bar{x}$) mit Standardabweichung ($\pm s$) bzw. Variationskoeffizient ($\pm V_k$ in %) wiedergegeben.

Im Rahmen der statistischen Auswertungsverfahren wurden über die SAS-Programmbibliothek des Bayerischen Landwirtschaftsministeriums Korrelationen anhand des Pearson'schen Korrelationskoeffizienten r (SACHS, 1972) berechnet und die entsprechende Signifikanzstufe ermittelt. Dabei galt ein Zusammenhang ab einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0.05$ als signifikant. Schließlich wurde über das obige Programm noch eine multifaktorielle Varianzanalyse sowie ein t-Test zur Prüfung von Unterschieden bei Mittelwerten durchgeführt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Untersuchungen an Metaboliten und Hormonen im Blutplasma

3.1.1 Tageszeitlicher Verlauf der Metabolitkonzentrationen

Der Abschnitt "Tag 1" in den Abbildungen 2 - 3 und Tabellen 3 - 6 gibt den jeweiligen mittleren tageszeitlichen Konzentrationsverlauf der einzelnen Metabolite unter "Normalbedingungen", also bei unbehandelten und normal gefütterten Tieren wieder.

Danach sind bei den Freien Fettsäuren, dem Bilirubin und dem Harnstoff nur mäßige, aber gerichtete (FFS und Bilirubin: kontinuierlicher Abfall; Harnstoff: kontinuierlicher Anstieg), tageszeitliche bzw. fütterungsinduzierte Konzentrationsveränderungen erkennbar. Die Tagesmittelwerte für den gegebenen Beobachtungszeitraum von 7.00 Uhr bis 17.00 Uhr liegen für FFS bei 0.11 ± 0.04 mmol/l, für Bilirubin bei 3.13 ± 0.83 μ mol/l und für Harnstoff bei 3.15 ± 0.54 mmol/l. Die dazugehörigen Variationskoeffizienten sind für FFS mit 36.3 %, für Bilirubin mit 26.5 % und für Harnstoff mit 17.1 % relativ groß, besondere tageszeitliche Unterschiede aber nicht zu erkennen (Tabelle 2). Auffällig anders dagegen verhält sich der Glucosespiegel und zwar sowohl in seinem Niveau als auch im tageszeitlichen Verlauf. Letzterer zeichnet sich durch einen Wechsel von Zunahme (9.00, 13.00, 17.00 Uhr) bzw. Abnahme (11.00, 15.00 Uhr) aus. Das Tagesmittel für Glucose liegt mit 4.36 ± 0.6 mmol/l ungewöhnlich hoch.

Die durch Futterentzug induzierte und durch die Phlorizininjektionen verstärkte katabole Stoffwechsellage stellt sich in einer zum Teil extremen Änderung der untersuchten Metabolitkonzentrationen dar (siehe Abbildung 2 - 3 und Tabelle 3 - 6).

So sinkt der Glucosespiegel (Abb. 2) am Tag 2 stetig ab und erreicht 34 Std. nach der ersten Phlorizingabe (= 7 Uhr/ Tag 3) einen mit 2.64 ± 0.6 mmol/l hochsignifikant ($p < 0.0001$) erniedrigten Wert. Am Tag 3 verflacht der Abfall und es stellt sich ein neues, wesentlich niedrigeres Niveau ein, das am Tag 4 (siehe Tabelle 3) mit 2.45 ± 0.2 mmol/l nunmehr 58.3 % des Ausgangsmittelwertes ausmacht. In der individuellen Variabilität (Vk) des Glucosemittelwertes ist am 4. Tag gegenüber dem 1. Tag eine Abnahme von 13.7 % auf 8.2 % zu verzeichnen.

Die Konzentrationen der FFS (Abbildung 2) und von Bilirubin (Abbildung 3) hingegen steigen bereits 10 bzw. 12 Stunden nach Phlorizininjektion hochsignifikant ($p < 0.0001$) an und erreichen jeweils am letzten Versuchstag das 14- bzw. 3.6-fache ihrer mittleren Normalkonzentration am Tag 1. Auffallend ist, daß der mittlere Verlauf der FFS am Tag 4 keine eindeutig zunehmende Tendenz mehr aufweist. Offensichtlich pendelt sich die Konzentration der FFS auf einem neuen, deutlich erhöhten Niveau ein (siehe Tabelle 4).

Beim Bilirubin ist auffallend, daß der Tagesmittelwert des 4. Tages mit 11.4 ± 2.6 umol/l unter dem des 3. Tages mit 13.1 ± 2.9 umol/l liegt. Für Harnstoff (Abbildung 2) ist im Gegensatz zu den oben aufgeführten Metaboliten nur ein geringer, statistisch nicht abzusichernder Anstieg um 16.0 % am Tag 4 gegenüber dem Tagesmittelwert von Tag 1 zu verzeichnen.

Tabelle 3: Mittlere Glucosekonzentration im Blutplasma von 12 Jungrindern bei normalem (Tag 1) und sich verschärfendem katabolen (Tag 2-4) Stoffwechsellzustand

Tag	$(\bar{x}_s; \text{mmol/l})$								Tagesmittel $\bar{x}_s$
	7.00	9.00	11.00	13.00	14.00	15.00	17.00	Uhr	
1	4.49 $\pm$ 0.81 18.1 ^{a)}	4.60 $\pm$ 0.92 19.9	4.45 $\pm$ 1.25 27.5	4.49 $\pm$ 0.52 11.5	-	3.87 $\pm$ 0.38 9.7	4.25 $\pm$ 0.51 11.9		4.36 $\pm$ 0.6 13.7
2	4.01 $\pm$ 0.42 10.4	^{b)}	3.89 $\pm$ 0.40 10.4	-	3.49 $\pm$ 0.51 14.6	-	3.61 $\pm$ 0.75 20.9		- -
3	2.64 $\pm$ 0.60 22.8	-	2.57 $\pm$ 0.58 22.7	-	2.55 $\pm$ 0.37 14.5	-	2.51 $\pm$ 0.30 11.8		- -
4	2.54 $\pm$ 0.41 16.3	2.58 $\pm$ 0.58 22.5	2.44 $\pm$ 0.34 14.1	2.66 $\pm$ 0.50 18.7	-	2.29 $\pm$ 0.49 21.5	2.26 $\pm$ 0.48 21.3		2.45 $\pm$ 0.2 8.2

a) individuelle Variabilität (Vk in %); b) - nicht bestimmt;

Tabelle 4: Mittlere Konzentration der Freien Fettsäuren im Blutplasma von 12 Junggrindern bei normalem (Tag 1) und sich verschärfendem katabolen (Tag 2-4) Stoffwechselzustand

Tag	Tagesmittel							
	7.00	9.00	11.00	13.00	14.00	15.00	17.00	Uhr $\bar{x} \pm s$
$(\bar{x} \pm s; \text{ mmol/l})$								
1	0.19 $\pm$ 0.09 44.9 ^{a)}	0.14 $\pm$ 0.07 49.4	0.11 $\pm$ 0.06 51.3	0.12 $\pm$ 0.07 57.6	-	0.08 $\pm$ 0.05 57.3	0.09 $\pm$ 0.04 45.4	0.11 $\pm$ 0.04 36.3
2	0.46 $\pm$ 0.17 37.2	- ^{b)}	0.63 $\pm$ 0.19 29.9	-	0.87 $\pm$ 0.36 41.5	-	1.14 $\pm$ 0.57 49.7	-
3	1.54 $\pm$ 0.34 21.8	-	1.59 $\pm$ 0.36 22.6	-	1.84 $\pm$ 0.37 20.2	-	2.02 $\pm$ 0.32 15.8	-
4	1.66 $\pm$ 0.36 21.9	1.92 $\pm$ 0.31 16.3	1.50 $\pm$ 0.44 29.2	1.52 $\pm$ 0.39 25.7	-	1.66 $\pm$ 0.39 23.8	1.79 $\pm$ 0.39 21.6	1.66 $\pm$ 0.27 16.2

a) individuelle Variabilität (Vk in %); b) - nicht bestimmt;

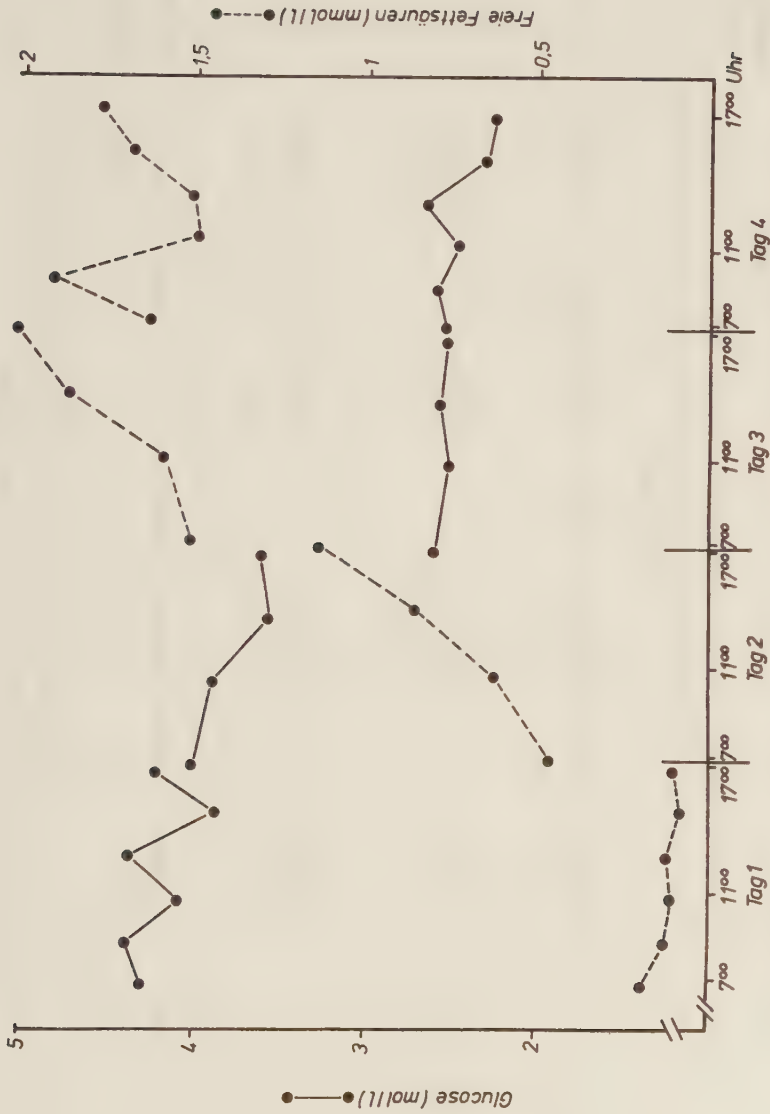


Abbildung 2: Konzentrationsverlauf von Glucose und Freien Fettsäuren im Blutplasma von 12 Jungtieren bei normalem (Tag 1) und sich verschärfendem katabolen (Tag 2-4) Stoffwechselzustand

Tabelle 5: Mittlere Konzentration von Harnstoff im Blutplasma von 12 Junggrindern bei normalem (Tag 1) und sich verschärfendem katabolen (Tag 2-4) Stoffwechsellzustand

Tag	$(\bar{x}_s; \text{mmol/l})$										Tagesmittel $\bar{x}_s$
	7.00	9.00	11.00	13.00	14.00	15.00	17.00	Uhr			
1	3.32 $\pm$ 1.22 36.6 ^{a)}	3.25 $\pm$ 0.87 26.9	3.41 $\pm$ 0.61 17.8	3.30 $\pm$ 0.89 27.0	- 31.9	3.51 $\pm$ 1.12 31.9	3.40 $\pm$ 1.13 33.3				3.15 $\pm$ 0.54 17.1
2	3.07 $\pm$ 0.41 13.5	^{b)} 3.52 $\pm$ 0.64 18.1	- 8.7	- 3.30 $\pm$ 0.29	- 3.61 $\pm$ 0.63	- 17.4					- -
3	3.93 $\pm$ 0.61 15.6	- -	4.24 $\pm$ 0.55 13.0	- -	4.24 $\pm$ 0.79 18.6	- -	4.16 $\pm$ 0.84 20.2				- -
4	3.81 $\pm$ 0.76 20.1	3.78 $\pm$ 0.88 23.2	3.61 $\pm$ 0.67 18.6	3.99 $\pm$ 0.76 19.1	- 19.5	3.56 $\pm$ 0.70 19.5	3.43 $\pm$ 0.65 19.0				3.72 $\pm$ 0.69 18.5

a) individuelle Variabilität (Vk in %); b) - nicht bestimmt;

Tabelle 6: Mittlere Konzentration von Bilirubin im Blutplasma von 12 Jungrindern bei normalem (Tag 1) und sich verschärfendem katabolen (Tag 2-4) Stoffwechselzustand

Tag	Tagesmittel								
	7.00	9.00	11.00	13.00	14.00	15.00	17.00	Uhr	$\bar{x}_s$
$(\bar{x}_s; \mu\text{mol/l})$									
1	3.56±0.83	3.27±1.83	2.89±1.04	3.47±1.50	-	2.77±0.76	2.76±1.08		3.13±0.83
	23.5 ^a	55.9	35.8	43.1		27.6	39.2		26.5
2	5.42±1.88	_{b)}	6.40±1.14	-	7.42±3.33	-	10.53±2.33		-
	34.7		17.8		44.9		22.1		-
3	12.62±2.80	-	13.51±2.93	-	11.87±2.83	-	14.38±3.21		-
	22.2	-	21.7	-	23.9	-	22.3		-
4	9.60±2.81	12.37±3.08	11.58±3.45	11.01±2.98	-	11.58±2.96	11.31±2.90		11.42±2.58
	29.2	24.9	29.7	26.8		25.5	25.6		22.6

a) individuelle Variabilität (V_k in %); b) - nicht bestimmt;

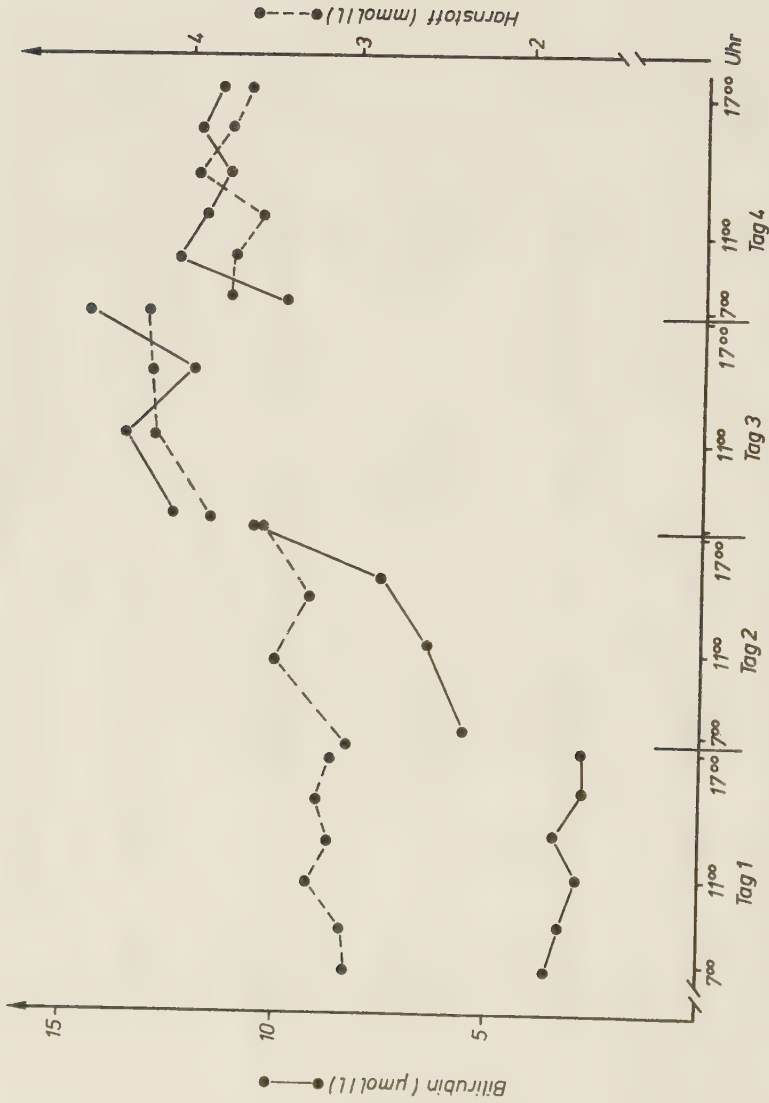


Abbildung 3: Konzentrationsverlauf von Bilirubin und Harnstoff im Blutplasma von 12 Jungtieren bei normalem (Tag 1) und sich verschärfendem katabolen (Tag 2-4) Stoffwechselzustand

3.1.2 Tageszeitlicher Verlauf der Hormonkonzentrationen

Der mittlere Verlauf der Konzentrationen pankreatischer Hormone wird in den Tabellen 7 und 8 und der Abbildung 4 wiedergegeben. Eine statistisch abzusichernde Änderung ist dabei im Tagesverlauf des Plasmainsulinspiegels gefütterter und unbehandelter Tiere zu verzeichnen. Insulin steigt im Untersuchungszeitraum von 7.00 bis 17.00 Uhr, mit Ausnahme eines Knicks bei 11.00 Uhr, stetig und signifikant ($p < 0.01$) auf das 1,5-fache des Tagesausgangswerts (7.00 Uhr) an.

Beim Glucagon ist im mittleren Konzentrationsverlauf am Tag 1 ein vorübergehendes leichtes Absinken mit einem Minimum zwischen 11.00 und 13.00 Uhr festzustellen. Nachmittags erreicht die Glucagonkonzentration wieder das morgendliche Ausgangsniveau. Der Tagesmittelwert liegt für Glucagon bei 440.1 ± 142.2 ng/l. Der dazugehörige Variationskoeffizient von 32.3 % verdeutlicht, daß starke individuelle Unterschiede innerhalb des Tiermaterials existieren. Im Kapitel 3.1.3.1 wird daher noch gesondert darauf eingegangen.

Die durch Futterentzug und Glucosurie provozierte sich stetig verschärfende katabole Stoffwechselsituation führt bei beiden untersuchten Hormonen zu einer raschen Änderung ihrer Plasmakonzentrationen. Speziell Insulin reagiert verglichen mit dem Tagesmittelwert von Tag 1, schon 10 Stunden nach der durch Phlorizin induzierten renalen Glucosurie (7.00 Uhr, Tag 2) mit einem hochsignifikanten ($p < 0.0001$) Konzentrationsabfall, der sich im Verlauf des 2. Tages stetig fortsetzt, um dann am Tag 3 bzw. Tag 4 mit im Mittel 2.6 ± 1.8 mU/l bzw. 3.7 ± 1.7 mU/l ein deutlich erniedrigtes, gerade noch meßbares Niveau zu erreichen.

Mit Eintritt der katabolen Stoffwechselsituation ist auch beim Glucagon ein leichter, wenn auch statistisch nicht signifikanter Abfall seines Plasmaspiegels um durchschnittlich 23.5 % zu erkennen. Das am Ende des Tages 1 erreichte und am Tag 2 beibehaltene neue Niveau von 307 ± 121 ng/l erfährt erst am Tag 4 wieder geringfügige, nicht signifikante Zunahmen.

Tabelle 7: Mittlere Insulinkonzentration im Blutplasma von 12 Jungrindern bei normalem (Tag 1) und sich verschärfendem katabolen (Tag 2-4) Stoffwechsellzustand

Tag	7.00	9.00	11.00	13.00	14.00	15.00	17.00	Tagesmittel	
								Uhr	$\bar{x}_{\pm s}$
$(\bar{x}_{\pm s}; \text{mU/l})$									
1	12.05 $\pm$ 4.1	16.19 $\pm$ 4.6	16.28 $\pm$ 8.8	16.56 $\pm$ 4.1	-	18.62 $\pm$ 6.8	18.74 $\pm$ 7.7	17.07 $\pm$ 3.02	
	34.0 ^{a)}	28.3	54.3	24.7		36.3	41.2	17.7	
2	8.54 $\pm$ 3.0	- ^{b)}	7.51 $\pm$ 3.2	-	6.14 $\pm$ 2.3	-	5.27 $\pm$ 2.0	-	
	35.5		43.4		36.8		38.4	-	
3	2.69 $\pm$ 1.7	-	2.71 $\pm$ 1.8	-	2.65 $\pm$ 1.8	-	2.43 $\pm$ 1.9	-	
	66.2	-	67.4	-	69.7	-	81.1	-	
4	2.88 $\pm$ 1.7	3.28 $\pm$ 1.5	3.54 $\pm$ 2.1	3.19 $\pm$ 1.5	-	3.50 $\pm$ 1.9	3.66 $\pm$ 1.8	3.68 $\pm$ 1.69	
	58.0	46.9	59.6	46.2		55.7	49.6	45.9	

a) individuelle Variabilität (Vk in %); b) - nicht bestimmt;

Tabelle 8: Mittlere Konzentration von Glucagon im Blutplasma von 12 Jungtieren bei normalem (Tag 1) und sich verschärfendem katabolen (Tag 2-4) Stoffwechselzustand

Tag	Tagesmittel							
	7.00	9.00	11.00	13.00	14.00	15.00	17.00	Uhr $\bar{x}_s$
$(\bar{x}_s; \text{pg/l})$								
1	438 $\bar{+}$ 177	425 $\bar{+}$ 127	399 $\bar{+}$ 113	406 $\bar{+}$ 130	-	439 $\bar{+}$ 147	443 $\bar{+}$ 145	440.1 $\bar{+}$ 142
	40.6 ^{a)}	30.0	28.5	32.0		33.7	32.7	32.3
2	360 $\bar{+}$ 123	b)	299 $\bar{+}$ 121	-	292 $\bar{+}$ 117	-	280 $\bar{+}$ 123	-
	34.2		40.3		40.0		43.9	-
3	296 $\bar{+}$ 130	-	306 $\bar{+}$ 122	-	286 $\bar{+}$ 128	-	305 $\bar{+}$ 121	-
	43.9	-	40.0	-	44.9	-	39.7	-
4	329 $\bar{+}$ 95	280 $\bar{+}$ 77	328 $\bar{+}$ 80	331 $\bar{+}$ 130	-	332 $\bar{+}$ 132	345 $\bar{+}$ 146	339.8 $\bar{+}$ 107
	28.9	27.8	24.7	39.2		39.7	42.2	31.6

a) individuelle Variabilität (Vk in %); b) - nicht bestimmt;

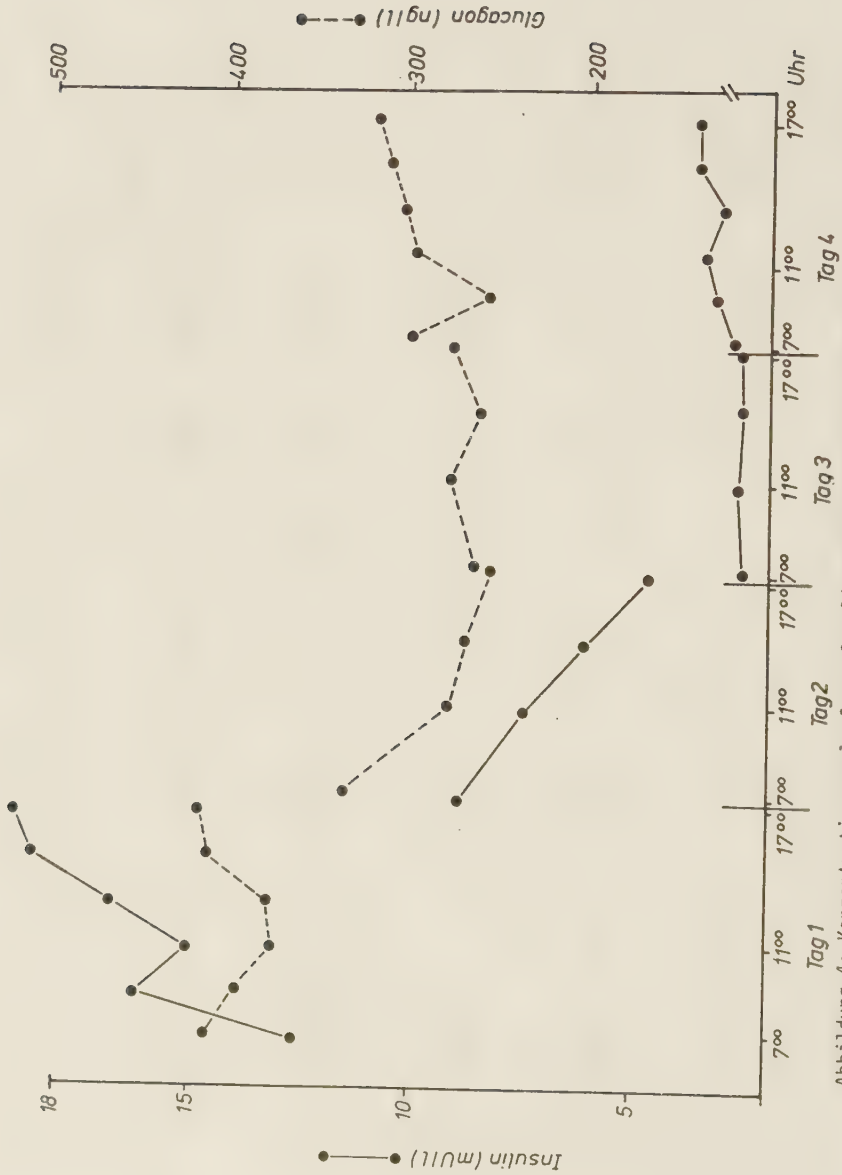


Abbildung 4: Konzentrationsverlauf von Insulin und Glucagon im Blutplasma von 12 Junggrindern bei normalem (Tag 1) und sich verschärfendem katabolen (Tag 2-4) Stoffwechselzustand

3.1.3 Vergleichende Bewertung der Stoffwechselfparameter

In Tabelle 9 werden nochmals die Tagesmittelwerte der untersuchten Parameter gesondert dargestellt, um die durch Futterentzug und Phlorizininjektionen verursachten Konzentrationsänderungen der einzelnen Metabolite und Hormone zu verdeutlichen. Nähere Erläuterungen dazu sind den jeweiligen Abschnitten unter 3.1.1 zu entnehmen.

Die Aktivitäten der untersuchten Enzyme SDH, γ -GT und ICDH ändern sich während der progredierenden katabolen Versuchsphase nicht (Tabelle 10). Besonders bemerkenswert ist dabei die hervorragende Übereinstimmung der Meßwerte zwischen Tag 1 und Tag 4 und die sehr geringe Variabilität. Allein bei der GLDH zeigt sich eine 73%ige, signifikante ($p < 0.001$) Zunahme am Tag 4.

Tabelle 9: Tagesmittelwerte der Metabolit- und Hormonkonzentrationen im Blutplasma von 12 Jungrindern im normalen (Tag 1) und im katabolen (Tag 4) Zustand

Parameter ($\bar{x} \pm s$)	Tag 1 (n = 12) ^a		Tag 4 (n = 12)	
Glucose (mmol/l)	4.36 $\pm$	0.60 (13.7) ^b	2.45 $\pm$	0.20* (8.2)
FFS (mmol/l)	0.11 $\pm$	0.04 (36.3)	1.66 $\pm$	0.27* (16.2)
Harnstoff (mmol/l)	3.15 $\pm$	0.54 (17.1)	3.72 $\pm$	0.69 (18.5)
Bilirubin (umol/l)	3.13 $\pm$	0.84 (26.5)	11.40 $\pm$	2.58* (22.6)
Insulin (mU/l)	17.07 $\pm$	3.02 (17.7)	3.68 $\pm$	1.69* (45.9)
Glucagon (ng/l)	440.10 $\pm$	142.20 (32.3)	339.80 $\pm$	107.40 (31.6)

* mit $p < 0.0001$ signifikant verschieden

a) Tierzahl

b) Variationskoeffizient V_k (%)

Tabelle 10: Mittlere Enzymaktivitäten (nkat/l) im Blutplasma von 12 Jungrindern im normalen (Tag 1) und im katabolen (Tag 4) Zustand

Parameter ($\bar{x} \pm s$)	Tag 1 (n = 12) ^a	Tag 4 (n = 12)
GLDH	84.2 $\pm$ 8.3 9.9 ^b	145.9 $\pm$ 3.3* 2.3
SDH	53.3 $\pm$ 1.5 2.8	46.3 $\pm$ 1.2 2.5
γ-GT	193.2 $\pm$ 0.2 1	191.0 $\pm$ 6.7 3.5
ICDH	135.9 $\pm$ 1.7 1.2	138.7 $\pm$ 8.3 6.0

* mit $p < 0.0001$ signifikant verschieden

a) Tierzahl

b) Variationskoeffizient V_k (%)

3.1.4 Zur individuellen Variabilität von Plasmaglucagon

Der vergleichsweise große Variationskoeffizient ($> 30\%$) der in Tabelle 9 wiedergegebenen Glucagontagesmittelwerte veranlaßte eine Gegenüberstellung der Einzeltagesmittelwerte der 12 Versuchstiere. Dabei fiel auf, daß sich trotz der erheblich individuellen Unterschiede zwei Gruppen mit hohen (> 400 ng/l) bzw. niedrigen (< 400 ng/l) Glucagontagesmittelwerten am Tag 1 bilden ließen. Tiergruppe 1 zeigt hierbei im Vergleich zu Tiergruppe 2 einen statistisch hochsignifikant ($p < 0.0001$) niedrigeren Glucagonspiegel, und zwar während der gesamten Beobachtungsperiode (siehe Abbildung 5). Beide Versuchsgruppen unterscheiden sich auch noch darin, daß Gruppe 2 im Verlauf der progredierenden katabolen Stoffwechsellaage eine deutlichere Abnahme im Glucagontagesmittel zeigt (siehe Tabelle 11; Abbildung 5). So beträgt die Konzentrationsabnahme von Tag 1 auf Tag 4 bei Gruppe 2 rund 27 %, bei Gruppe 1 dagegen nur 19 %.

Hinsichtlich der anderen, im Blut gemessenen Parameter zeigt sich dagegen nur beim Harnstoff ebenfalls ein deutlicher Unterschied zwischen diesen beiden Versuchsgruppen. So ist die mittlere Harnstoffkonzentration von Tiergruppe 1 am Tag 1 ist mit 3.58 ± 1.1 mmol/l signifikant höher ($p < 0.05$) als bei Tiergruppe 2 mit 3.15 ± 0.7 mmol/l.

Dagegen reagiert Tiergruppe 2 auf die durch Hunger und Glucosurie induzierte Belastung mit einem deutlichen Anstieg ihrer Harnstoffkonzentration auf 3.93 ± 0.6 mmol/l am Tag 4 während sich die Harnstoffwerte von Tiergruppe 1 mit 3.47 ± 0.8 mmol am Tag 4 kaum von den Tagesmittelwerten von Tag 1 unterscheiden. Dies bedeutet eine signifikant höhere ($p < 0.005$) Plasmakonzentration von Harnstoff bei Tiergruppe 2 gegenüber Tiergruppe 1 unter extrem katabolen Stoffwechselverhältnissen. Die mittleren Insulin-, Glucose-, Bilirubin- und FFS-Spiegel verhalten sich in beiden Gruppen annähernd gleich.

Tabelle 11: Gruppierung von gefütterten und unbehandelten Tieren mit entsprechend niedrigen (≤ 400 ng/l) und hohen (> 400 ng/l) Glucagontagesmittelwerten

Rind-Nr.	Tag 1		Tag 4	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
1	356.5	± 32	293.3	± 32
5	188.5	± 35	346.2	± 86
9	328.6	± 41	260.1	± 36
10	321.3	± 7	342.0	± 31
11	372.6	± 18	236.6	± 15
12	343.8	± 14	227.5	± 16
$\bar{x}$ (Gruppe 1):	338.2 ^a	± 81	274.1 [*]	± 56
Rind-Nr.				
2	542.8	± 45	345.5	± 47
3	502.8	± 44	268.5	± 15
4	439.0	± 32	283.2	± 31
6	508.0	± 67	291.0	± 62
7	507.5	± 87	388.3	± 65
8	695.3	± 108	615.0	± 115
$\bar{x}$ (Gruppe 2):	513.0 ^b	± 127	375.0 [*]	± 130

(a : b) mit $p < 0.0001$ signifikant verschieden

* mit $p < 0.001$ signifikant verschieden zum Mittelwert von Tag 1;

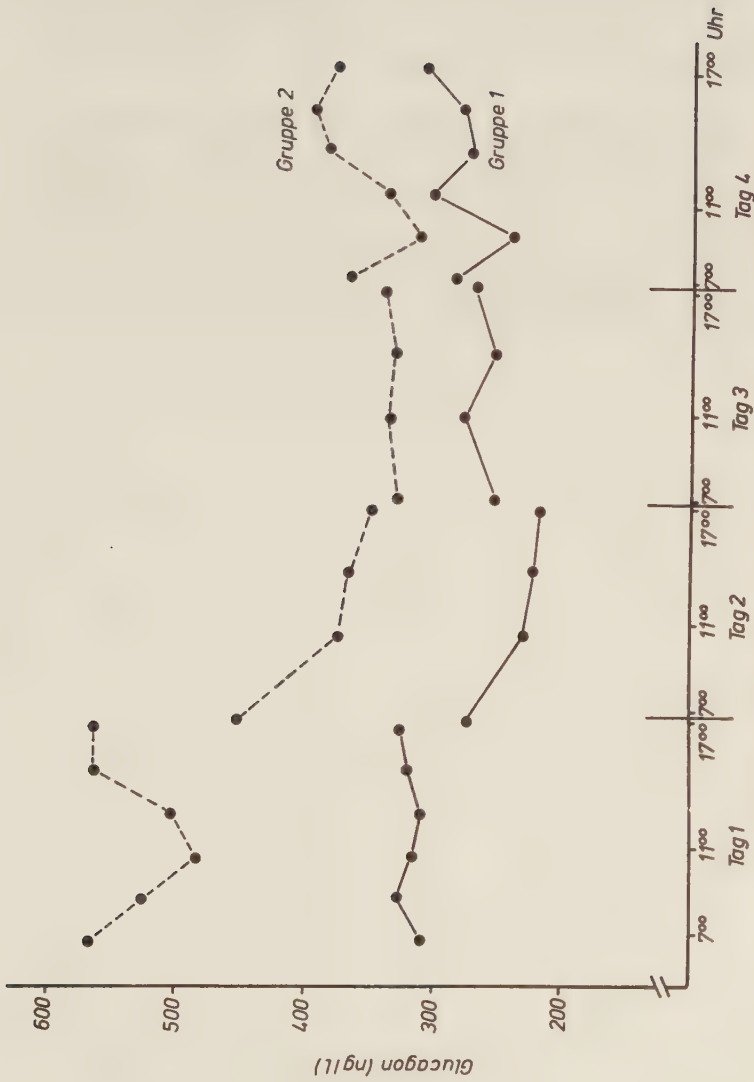


Abbildung 5: Konzentrationsverlauf von Glucagon bei Tieren mit niedrigem (Gruppe 1) bzw. hohem (Gruppe 2) Glucagontagesmittelwert im "Normalzustand" (Tag 1) und im sich verschärfendem katabolen Stoffwechselzustand (Tag 2-4)

3.1.5 Der Insulin/Glucagon Quotient

In Tabelle 12 wird auf das molare Konzentrationsverhältnis von Insulin zu Glucagon unter normalen Bedingungen und bei kataboler Stoffwechsellage genauer eingegangen.

Da Insulin im Gegensatz zum Glucagon unter kataboler Stoffwechselbelastung in seiner Plasmakonzentration sehr viel stärker abnimmt, vermindert sich der Insulin/Glucagon-Quotient mit zunehmender Versuchsdauer stetig und beträgt am 4. Versuchstag im Mittel nur mehr ein Viertel des Ausgangswerts. Eine Gruppeneinteilung, wie in Tabelle 11 geschehen, läßt sich für den Quotienten aus Insulin und Glucagon nicht nachvollziehen.

Tabelle 12: Der Insulin/Glucagon Quotient unter normalen (Tag 1) und katabolen (Tag 4) Bedingungen; Gruppeneinteilung nach Tabelle 11

Gruppe 1		Tag 1		Tag 4		
Rind-Nr.	Ins	Glg	$\frac{\text{Ins}}{\text{Glg}}$	Ins	Glg	$\frac{\text{Ins}}{\text{Glg}}$
		(pmol/l) ^{a)}			(pmol/l)	
1	107.6	103.4	1.04	29.8	85.1	0.35
5	135.2	54.7	2.47	31.8	100.4	0.32
9	97.6	95.3	1.02	19.0	75.4	0.25
10	93.3	93.2	1.00	8.2	99.2	0.08
11	81.5	108.1	0.75	8.8	68.6	0.13
12	115.6	99.7	1.16	20.4	66.0	0.31
$\bar{x}$	105.1	92.4	1.24	19.7	82.5	0.24*
$\pm s$	18.8	19.2	0.56	10.0	15.0	0.10
Gruppe 2						
2	166.1	157.4	1.05	33.9	100.2	0.34
3	96.8	145.8	0.66	15.6	77.9	0.2
4	120.1	127.3	0.94	14.5	82.1	0.18
6	125.1	147.3	0.85	45.7	84.4	0.54
7	105.8	147.2	0.72	30.7	112.6	0.27
8	121.1	201.6	0.60	7.0	178.3	0.04
$\bar{x}$	122.5	154.5	0.80	24.6	105.9	0.26*
$\pm s$	23.9	25.1	0.17	14.5	37.8	0.15

* mit $p < 0.05$ signifikant verschieden

a) Insulin 1 mU = 6.95 pmol

Glucagon 1 ng = 0.29 pmol

3.1.6 Korrelationen zwischen den Meßwerten

Korreliert man die Einzelmessungen für die verschiedenen Parameter jeweils am Tag 1 (Normalzustand) bzw. am Tag 4 (kataboler Zustand) miteinander, so ergeben sich, wie Tabelle 13 zeigt, deutliche Veränderungen bezüglich der Art der Beziehungen am Tag 1 bzw. Tag 4. Während am Tag 1 vorwiegend die Konzentrationen der Freien Fettsäuren mit der Konzentration fast aller untersuchter Parameter, außer mit der von Glucose signifikant korreliert ist, ist es am Tag 4 vorwiegend Bilirubin dessen Plasmakonzentration sowohl mit der von Glucose, FFS und Insulin signifikant korreliert ist.

Eine auffällige Besonderheit ist in der Korrelation von Harnstoff mit Glucagon zu sehen. Hier ändert der Korrelationskoeffizient vom 1. zum 4. Versuchstag sein Vorzeichen und wird positiv. Unter kataboler Stoffwechsellaage korrelieren außerdem noch Glucagon und Insulin miteinander, wenn auch nur schwach.

Tabelle 13: Korrelationen zwischen den Einzelmessungen (n = 72) verschiedener Blutparameter am Tag 1 bzw. Tag 4

	Gluc	FFS	Hst	Bili	Glg	Ins
<u>Tag 1:</u>						
FFS	a)	-	0.4007***	0.3308**	-0.2330*	-0.3054*
Hst	-	-	-	-	-3.5850**	-
<u>Tag 4:</u>						
Gluc	-	-	-	-0.3763**	-	-
FFS	-	-	-	0.3166**	-	-
Hst	-	-	-	-	0.3044**	-
Bili	-	-	-	-	-	0.3820**
Glg	-	-	-	-	-	0.2551*

mit *** $p < 0.0005$, mit ** $p < 0.005$, mit * $p < 0.05$ signifikant korreliert

a) - = n.s.

3.1.7 Zusammenhang zwischen Glucagonspiegel und elterlichen Leistungsdaten

Die unter physiologischen Stoffwechselverhältnissen besonders deutlichen individuellen Unterschiede in den Glucagonspiegeln waren Anlaß für weitergehende Prüfungen. So waren z.B. Zusammenhänge der hier gemessenen Glucagonspiegel mit dem genetischen Potential für die Leistungsbereitschaft der jeweiligen Elterntiere von besonderem Interesse.

Wie in Tabelle 1 aufgezeigt, haben die 12 untersuchten Jungrinder insgesamt drei Väter. In Tabelle 14 stehen die Glucagonmittelwerte der Töchter dem Zuchtwert ihres jeweiligen Vaters gegenüber. Dabei zeigt sich für die Töchter des Bullen Fortex im Normalzustand ein signifikant höherer Glucagonspiegel als für die Töchter des Bullen Eminent. Auffällig ist dabei auch die höhere Fettkilogramm-Menge für die im Glucagonspiegel niedriger liegende Tochtergruppe des Bullen Eminent.

Tabelle 14: Zusammenhang zwischen den Glucagonmittelwerten von 12 Jungrindern im normalen (Tag 1) und katabolen (Tag 4) Zustand und dem Zuchtwert ihrer Väter

Nr. der Tochter	Glucagonspiegel (ng/l)		Bulle	Zuchtwert
	Tag 1	Tag 4		
5, 10, 11 (n=3)	294 $\pm$ 95 ^a	308 $\pm$ 62	Eminent	(+ 81 ^d) + 29 ^e) + 0.5 ^f)
3, 8, 12 (n=3)	514 $\pm$ 176 ^b	370 $\pm$ 212	Fortex	(+502 +15 -)
1, 2, 4, 6, 7, 9 (n=6)	447 $\pm$ 88 ^c	310 $\pm$ 47	Norstar	(+205 +28 +0.4)

(a : b p < 0.05; b : c, a : c n.s.)

d) = Abweichung in Milch kg, e) = Abweichung in Fett kg,

f) = Abweichung in Eiweiß kg

Korreliert man die Milchleistungen der Mütter (im vorliegenden Fall die gemittelte durchschnittliche Lebensleistung) mit den normalen Glucagonwerten ihrer Töchter, so zeigt sich vor allem bei den Milchinhaltsstoffen ein deutlich negativer Zusammenhang mit den Glucagonspiegeln, und zwar sowohl unter Normalbedingungen als auch unter kataboler Stoffwechsellage. Geht man davon aus, daß sich die Leistungsbereitschaft der Mutter auf die Tochter vererbt, scheint sich ein hoher Glucagonspiegel auf die Milchleistung und die Milchinhaltsstoffe (Milchfettmenge, Fettgehalt) negativ auszuwirken (siehe Tabelle 15). Anzumerken sei an dieser Stelle, daß es sich bei Tier 6 und 7 um eineiige Zwillinge handelt, deren Glucagonspiegel zumindest unter Normalbedingungen weitgehend identisch sind (siehe auch Tabelle 11).

Tabelle 15: Zusammenhang zwischen Glucagon-Tagesmittelwert von 12 Jungrindern unter Normalbedingungen und den Milchleistungsdaten ihrer Mütter: Rangkorrelation nach Spearman

	Milchmenge (kg)	FCM (kg)	Fett (kg)	(%)	Eiweiß (kg)	(%)
Glucagon Tag 1	-	-0.529*	-0.550*	-0.600	-	-
Glucagon Tag 4	-	-0.508*	-0.540*		-0.570*	-

mit $p < 0.05^*$ signifikant korreliert

3.2 Einfluß des katabolen Stoffwechselzustandes auf die Glucoseelimination und die Insulinantwort im Blutplasma nach exogener Glucosezufuhr

3.2.1 Eliminationsverlauf, Halbwertszeit und fraktionelle Elimination von Glucose im Plasma

Der mittlere Verlauf der Glucoseelimination aus dem Blutplasma nach einer intravenösen Glucoseinjektion am Tag 1 und am Tag 4 ist in Tabelle 16 wiedergegeben.

Tabelle 16: Mittlerer Verlauf der Glucosekonzentration im Blutplasma von 12 Jungrindern nach i.v. Glucoseinjektion bei normalem (Tag 1) und katabolem Zustand (Tag 4)

Zeit p.i. (min)	Glucose (mmol/l)	
	Tag 1	Tag 4
0 ^{a)}	4.36 ± 0.60	2.45 ± 0.20
5	13.17 ± 1.30	12.91 ± 1.09
10	11.61 ± 0.91	11.26 ± 0.91
15	10.14 ± 1.23	10.24 ± 0.92
20	9.19 ± 0.91	9.41 ± 1.01
25	8.37 ± 0.93	8.77 ± 0.94
30	7.53 ± 1.02	8.50 ± 0.83
35	7.03 ± 1.13	7.96 ± 0.72
40	6.41 ± 1.13	7.60 ± 0.80
45	5.90 ± 1.10	7.29 ± 0.78
50	5.58 ± 1.13	6.96 ± 0.74
55	5.21 ± 1.24	6.75 ± 0.71
60	5.01 ± 1.28	6.48 ± 0.73
70	4.73 ± 1.10	5.98 ± 0.75
80	4.52 ± 0.98	5.72 ± 0.68
90	4.28 ± 0.89	5.42 ± 0.60
100	4.36 ± 0.64	5.23 ± 0.60
120	4.37 ± 0.48	4.78 ± 0.59

a) 17 Uhr Wert

Danach erfolgt die Elimination der Extraglucose im Normalzustand (Tag 1) deutlich schneller als bei denselben Tieren unter katabolen Stoffwechselbedingungen. Darüberhinaus fällt auf, daß der Glucose-Spiegel bei einzelnen "Normaltieren" im zeitlichen Bereich von 80-120 min p.i. sogar die physiologische Ausgangskonzentration deutlich unterschreitet. Eine ähnliche "Unterschußreaktion" ist bei Tieren in kataboler Stoffwechselsituation grundsätzlich nicht zu beobachten.

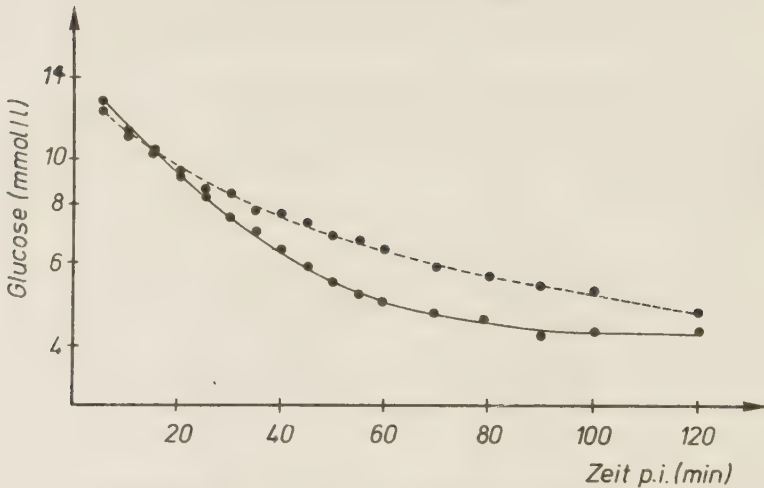


Abbildung 6: Mittlerer (halblogarithmischer) Verlauf der Glucose-elimination aus dem Blutplasma von 12 Jungrindern nach Glucoseinjektion im normalen (—) und katabolen (---) Stoffwechselzustand

Der in Abbildung 6 dargestellte flache Kurvenverlauf der Glucoseelimination bei Tieren in kataboler Stoffwechsellage geht wie die Angaben in Tabelle 17 verdeutlichen, mit einer Verlängerung der Glucosehalbwertszeit einher. Trotz der phlorizininduzierten Glucosurie nimmt die Halbwertszeit bzw. die fraktionelle Eliminationskonstante der Plasmaglucoseausscheidung um 64.5 % signifikant zu bzw. auf 40.1 % ab. Offensichtlich reicht der phlorizininduzierte renale Glucoseverlust, zumindest zum Zeitpunkt der Glucosetoleranzmessungen, nicht aus, den erheblich eingeschränkten metabolischen Glucoseverlust zu kompensieren.

Tabelle 17: Parameter der Glucoseelimination nach intravenöser Glucosebelastung bei 12 Jungrindern unter normalen (Tag 1) und katabolen (Tag 4) Bedingungen

Parameter	Tag 1	Tag 4
Halbwertszeit T1/2 (min)	17.15±2.03 (11.8) ^{a)}	28.22±2.5* (8.9)
Fraktionelle Eliminationskonstante k (% · min ⁻¹)	1.8 ±0.2 (11.3)	1.1 ±0.09* (8.5)

* mit $p < 0.0001$ signifikant verschieden

a) Variationskoeffizient Vk (%)

3.2.2 Insulinantwort nach Glucosebelastung

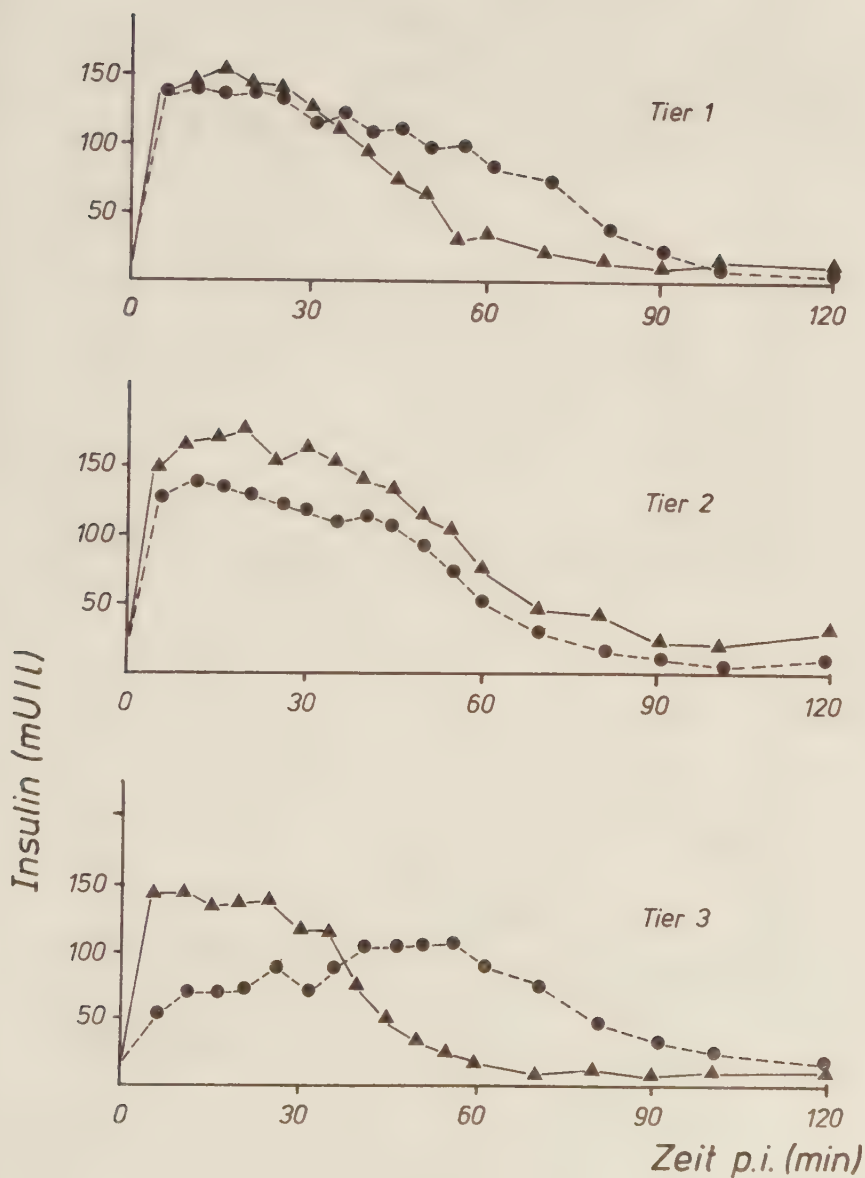
Während der Verlauf der Elimination von Extraglucose aus dem Blutplasma bei allen Tieren annähernd gleich geartet ist, unterschieden sich die dazugehörigen Insulinantworten, speziell im stark katabolen Stoffwechselzustand von Tier zu Tier erheblich, so daß eine Einzeldarstellung angebracht schien (siehe Abbildung 7 Tier 1-12). Die Flächenberechnungen unter den Verlaufskurven der jeweiligen Insulinantworten differieren dagegen, absolut gesehen, kaum (siehe Tabelle 18).

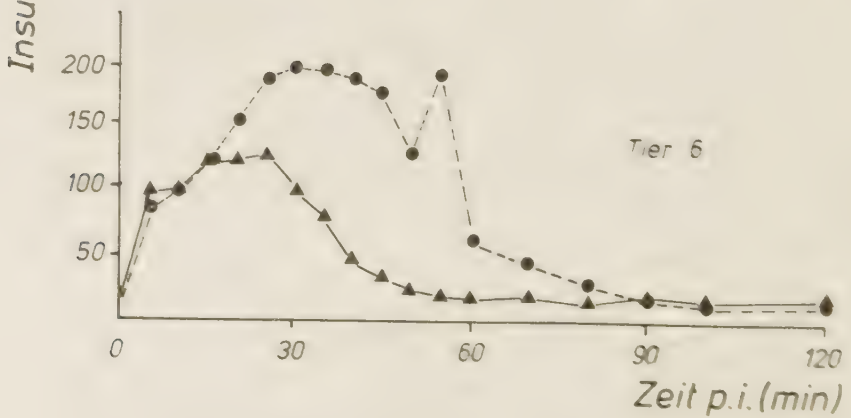
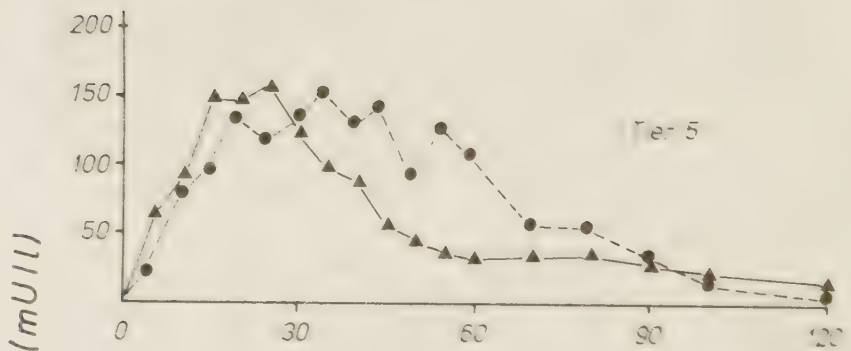
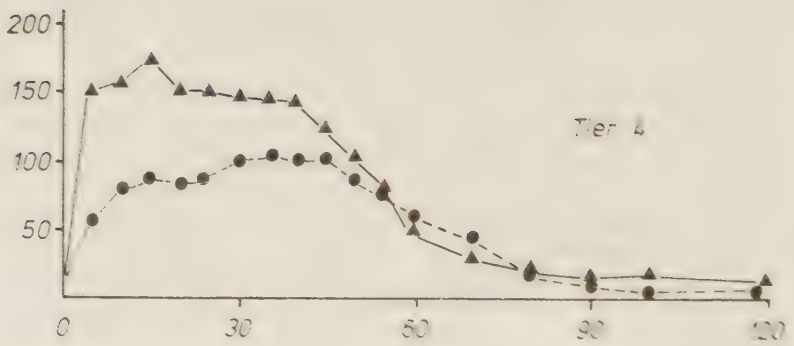
Gemeinsam ist allen Verläufen der Insulinkonzentration ein höheres (+ 10 %) und früheres (um 12 min) Insulinmaximum am Tag 1 gegenüber Tag 4 (Tabelle 18). Darüberhinaus deutet sich unter physiologischen Stoffwechselbedingungen bei den meisten Tieren ein zweites Insulinmaximum bei 26.4 ± 3.3 Minuten (Vk 12.5 %) mit einer durchschnittlichen Höhe von 206.5 ± 57.3 mU/l (Vk 27.9 %) an, das bei kataboler Stoffwechsellaage fehlt.

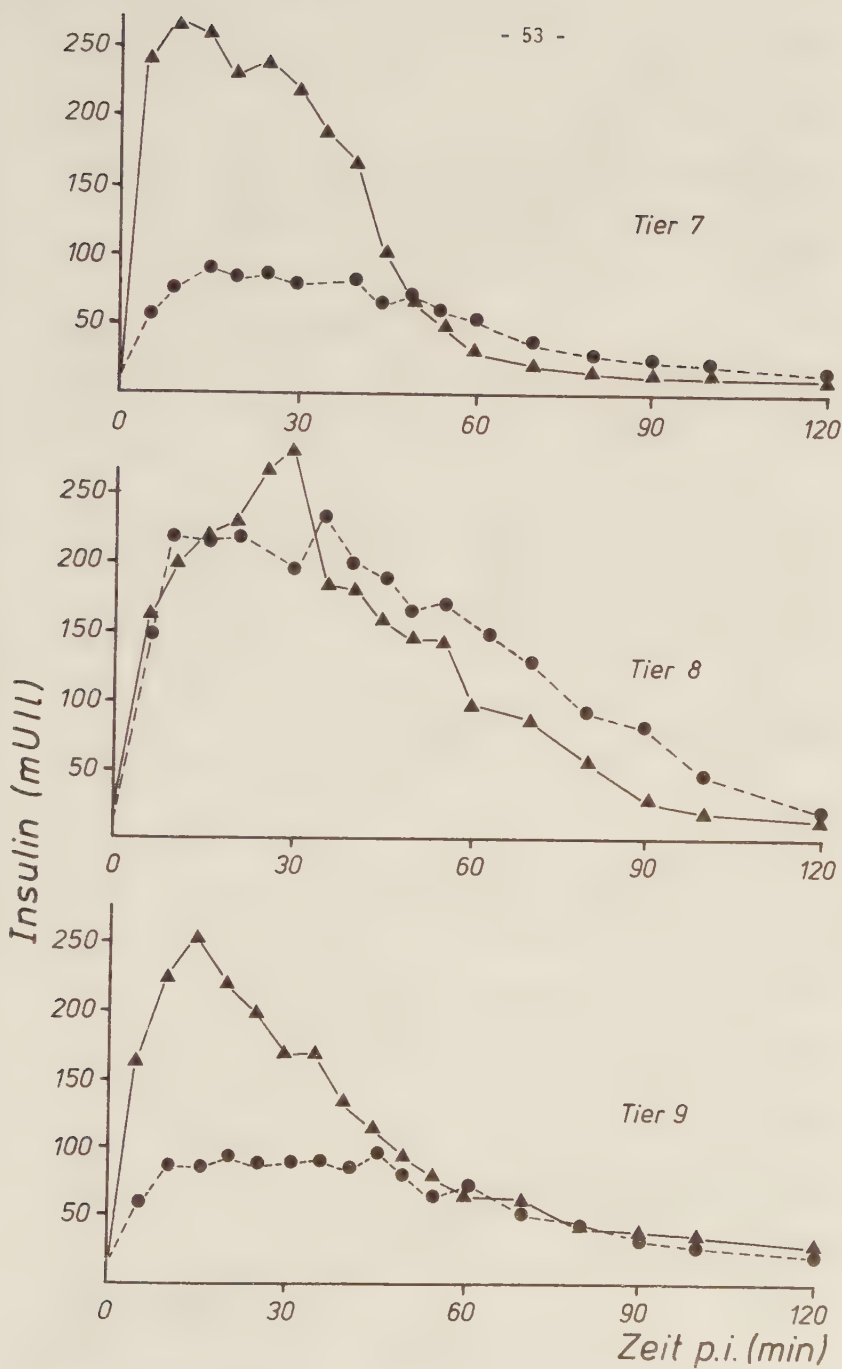
Interessant ist auch der, mit Ausnahme von Tier 5, 6, 8 und 10, typisch plateauförmige Insulinspiegel unter katabolen Stoffwechselbedingungen. Hierbei wird eine relativ niedrige Plasmakonzentration über 60 Minuten lang beibehalten. Erst dann beginnt der Insulinspiegel wieder auf sein Ausgangsniveau abzusinken.

Während der Phase der Normalisierung des Insulinspiegels ist am Tag 1 ein steilerer Abfall der Insulinkonzentration zu erkennen. Dies kommt auch in der Halbwertszeit zum Ausdruck, die nach Überschreiten des Konzentrationsmaximums am Tag 4 um mehr als 100 % gegenüber dem "Normalzustand" (Tag 1) verlängert ist (siehe Tabelle 18).

Abbildung 7: Konzentrationsverlauf von Insulin nach intravenöser Glucosebelastung unter normalen (▲) und katabolen (●) Stoffwechselbedingungen







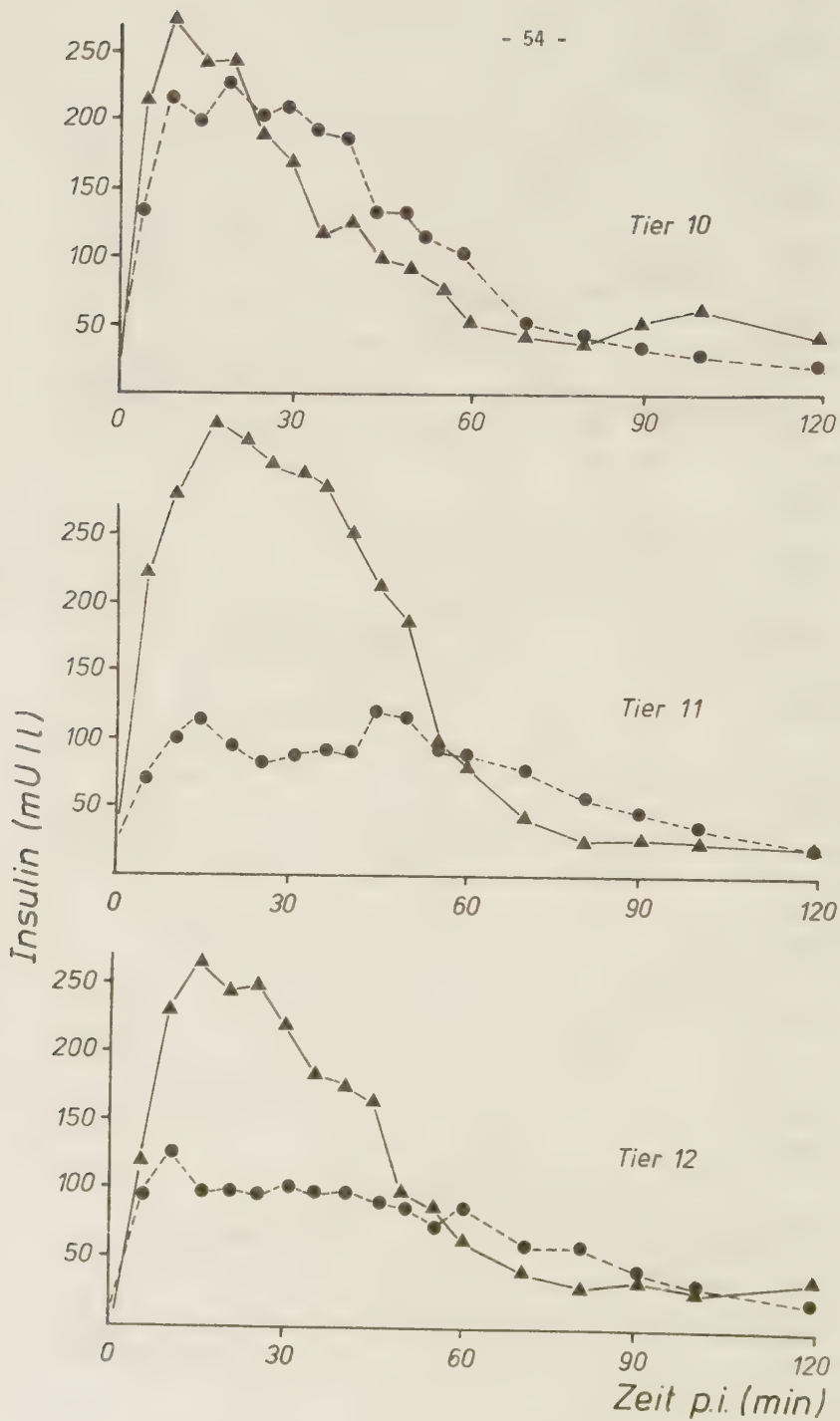


Tabelle 18: Intravenöse Glucosebelastung bei 12 Jungrindern im normalen (Tag 1) und katabolen (Tag 4) Zustand: Insulinantwort und Parameter der Normalisierung des Insulinspiegels nach maximaler Reaktion

Parameter	Tag 1	Tag 4
1. Maximum:		
Höhe (mU/l)	214.4±68.1 (31.8) ^{a)}	193.3±51.0 (35.6)
Zeitpunkt (min p.i.)	16.6± 5.7 (34.5)	28.7±14.9* (51.9)
Halbwertszeit T 1/2 (min)	8.4± 3.4 (40.2)	17.2± 7.8* (45.4)

* mit $p < 0.001$ signifikant verschieden

a) Variationskoeffizient V_k (%)

3.2.3 Flächenäquivalente für den Konzentrationsverlauf von Glucose und Insulin nach intravenöser Glucoseapplikation

Die in Tabelle 19 wiedergegebenen Flächen zwischen der Verlaufskurve (von $t = 0$ bis $t = 120$ min) der provozierten Insulinantwort und dem gegen $t = 120$ min extrapolierten Basalspiegel gelten als Maß für die glucosestimulierte Insulinantwort. Mit Hilfe dieser "Insulinfläche" kann der sogenannte insulinogene Index als Flächenquotient aus Insulin und Glucose errechnet werden. Danach nimmt die Insulingesamtreaktion der Tiere im katabolen Stoffwechsel gegenüber der von "normalen" Tieren um 14 % ab; obwohl der Glucosestimulus um 13 % angestiegen ist. Die Folge davon ist ein um 26.5 % erniedrigter insulinogener Index.

Tabelle 19: Glucose- und Insulinpeakflächen sowie insulinogener Index
(= Peakflächenquotient Insulin/Glucose) nach Glucosebe-
lastung bei 12 Jungrindern unter normalen (Tag 1) und
katabolen (Tag 4) Bedingungen

Tier Nr.	Glucosefläche		Insulinfläche		Insulinogener Index	
	Tag 1	Tag 4	Tag 1	Tag 4	Tag 1	Tag 4
1	10.23	12.68	119.9	145.4	11.72	11.47
2	11.08	13.0	174.2	127.6	15.72	9.82
3	10.38	14.76	100.1	113.2	9.64	7.67
4	11.26	12.89	150.6	102.4	13.37	7.94
5	15.9	15.02	119.5	156.8	7.52	10.44
6	12.19	13.3	90.5	171.1	7.42	12.86
7	10.18	14.66	187.7	100.1	18.44	6.83
8	14.46	16.64	228.9	265.7	15.83	15.97
9	12.72	11.74	199.4	104.5	15.68	8.90
10	13.45	12.81	201.6	199.1	14.99	15.54
11	12.03	14.64	261.6	137.0	21.74	9.36
12	12.78	14.74	210.8	129.5	16.49	8.78
$\bar{x}$	12.22 $\pm$ 1.8	13.9 $\pm$ 1.4	170.4 $\pm$ 53.2	146.0 $\pm$ 48.0	14.23 $\pm$ 4.1	10.46 $\pm$ 2.8
Vk (%)	14.7	10.0	31.2	32.8	28.5	20.0

3.3 Einfluß des katabolen Stoffwechsels auf die hepatobiliäre Elimination des Farbstoffes Bromsulphthalein (BSP)

3.3.1 Eliminationsverlauf, Halbwertszeit und fraktionelle Elimination von BSP im Plasma

Der mittlere Verlauf der Bromsulphthalein-Elimination aus dem Blutplasma nach i.v.-Injektion ist in Abbildung 8 und Tabelle 21 wiedergegeben. Auffällig ist die höhere Initialkonzentration (+19.3 %) von BSP 2 Minuten nach Injektion des Farbstoffes und davon ausgehend das höhere Verlaufsniveau von BSP unter katabolen Bedingungen. Wie exemplarische Hämatokritmessungen an Einzeltieren (s. Tab. 20) zeigen, kann eine Hypovolämie, induziert durch die Glucosurie und einem damit verbundenen renalen Wasserverlust als Ursache weitgehend ausgeschlossen werden. Wahrscheinlich ist, daß eine durch den katabolen Stoffwechselzustand induzierte Hypoalbuminämie, die den Transport und damit auch die hepatozelluläre Aufnahme von BSP beeinträchtigen kann, für die Anhebung des Verlaufsniveaus ursächlich ist.

Tabelle 20: Hämatokritwerte einzelner Tiere am Tag 1 bzw.
Tag 4 (erstellt jeweils um 17.⁰⁰ Uhr)

Tier-Nr.	Tag 1	Tag 4
9	34	32
10	29	31
11	31	30
12	31	31

Tabelle 22 gibt die mittleren Halbwertszeiten und die dazugehörigen Eliminationskonstanten der Farbstoffausscheidung unter Normalbedingungen (Tag 1) bzw. kataboler Stoffwechsellage (Tag 4) wieder. Danach nimmt die Halbwertszeit am Tag 4 im Durchschnitt um 21.2 % zu, die Eliminationskonstante analog dazu um durchschnittlich 20.0 % ab.

Tabelle 21: Mittlerer Verlauf der BSP-Konzentrationsabnahme aus dem Blutplasma von 12 Jungrindern im normalen (Tag 1) und katabolen Zustand (Tag 4)

Zeit p.i. (min)	BSP (mg/100 ml)	
	Tag 1	Tag 4
2	10.39 $\pm$ 1.66	12.03 $\pm$ 1.17
2.5	8.65 $\pm$ 1.15	10.99 $\pm$ 0.84
3	7.75 $\pm$ 1.16	10.10 $\pm$ 0.86
3.5	6.98 $\pm$ 1.12	9.28 $\pm$ 0.75
4	6.17 $\pm$ 1.17	8.60 $\pm$ 0.66
5	5.22 $\pm$ 0.99	7.47 $\pm$ 0.59
6	4.34 $\pm$ 0.82	6.46 $\pm$ 0.57
8	3.17 $\pm$ 0.61	4.78 $\pm$ 0.55
10	2.38 $\pm$ 0.50	3.61 $\pm$ 0.60
12	1.83 $\pm$ 0.42	2.87 $\pm$ 0.55
14	1.48 $\pm$ 0.36	2.31 $\pm$ 0.52
17	1.03 $\pm$ 0.31	1.71 $\pm$ 0.41
20	0.70 $\pm$ 0.15	1.34 $\pm$ 0.29
25	0.46 $\pm$ 0.12	0.89 $\pm$ 0.22
30	0.29 $\pm$ 0.12	0.54 $\pm$ 0.20
35	0.21 $\pm$ 0.10	0.36 $\pm$ 0.20
40	0.12 $\pm$ 0.10	0.22 $\pm$ 0.14

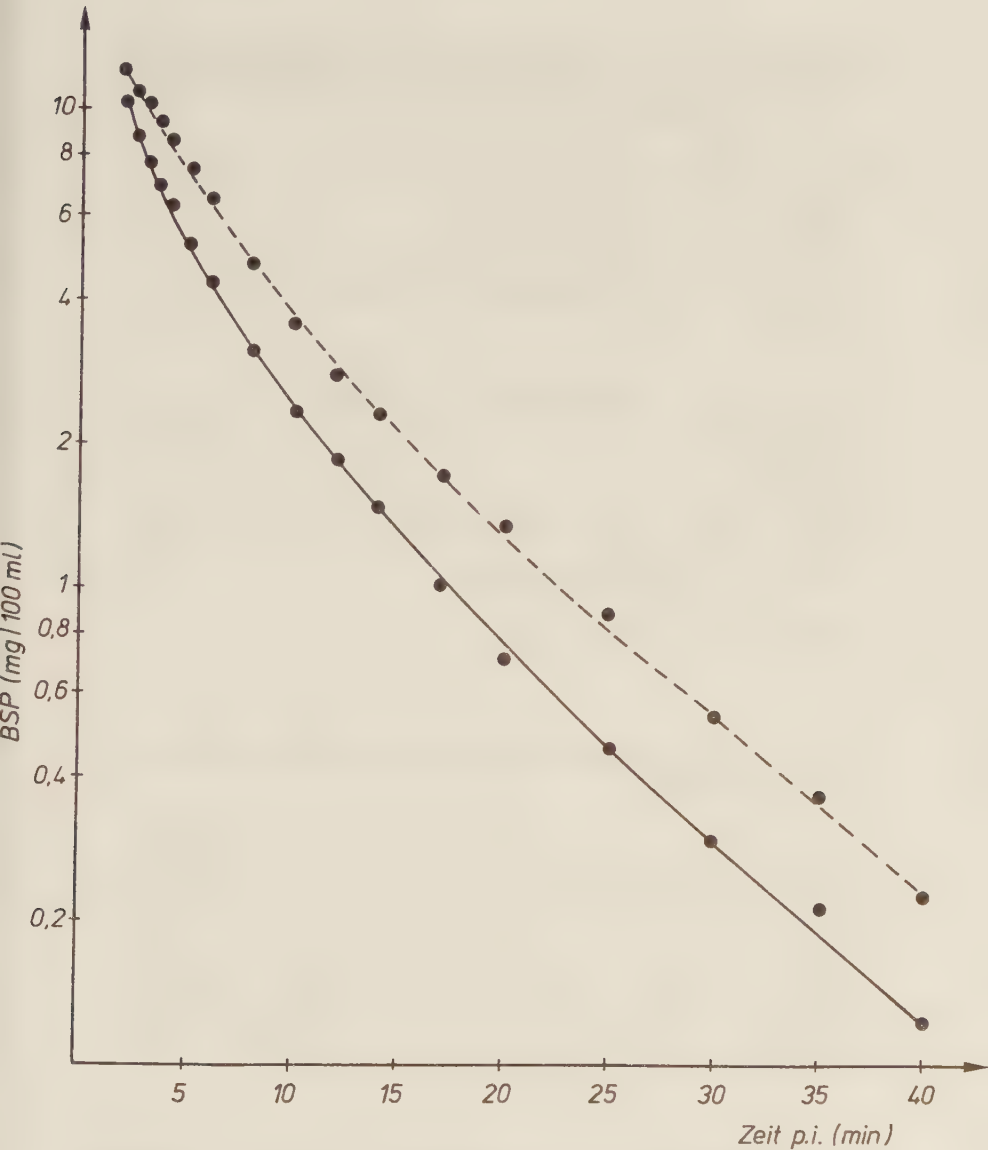


Abbildung 8: Mittlerer (halblogarithmischer) Konzentrationsverlauf von BSP im Blutplasma nach intravenöser Belastung bei 12 Jungrindern im normalen (Tag 1 —) und im katabolen (Tag 4 - - - - -) Stoffwechselzustand

Tabelle 22: Intravenöse BSP-Belastung bei 12 Jungrindern im normalen (Tag 1) und im katabolen (Tag 4) Zustand: Parameter der BSP-Elimination

Parameter	Tag 1	Tag 4
Halbwertszeit T 1/2 (min)	3.54±0.52 (14.7) ^{a)}	4.29±0.62 [*] (14.4)
fraktionelle Eliminations- konstante k (% = min ⁻¹)	0.19±0.03 (15.0)	0.16±0.02 (12.5)

* mit $p < 0.01$ signifikant verschieden

a) Variationskoeffizient V_k (%)

3.3.2 3-Kompartiment-Modell-spezifische hepatobiliäre BSP-Clearanceraten

Die Anpassung eines 3-Kompartimentmodelles an die mathematisch formulierte BSP-Eliminationskurve im Plasma zeigt, daß einzelne Teilprozesse der hepatobiliären BSP-Elimination unter der gegebenen katabolen Stoffwechselsituation erhebliche, und zum Teil hochsignifikante Veränderungen erfahren (siehe Tabelle 23). So nimmt die hepatobiliäre Aufnahmerate R₁₂ nach 3-tägigem Hungern und Glucosurie um durchschnittlich 31.1 % auf rund 24.2 ml kg⁻¹ min⁻¹ ab. Die

weiteren nachgeschalteten interkompartimentellen Parameter bleiben davon nicht unbeeinflusst. Die hepatobiliäre Eliminationsrate R_{23} nimmt am Tag 4 um 28.3 % und die irreversible biliärintestinale Farbstoffelimination R_{3e} um 26.1 % ab. Die hepatoplasmatische Refluxrate R_{21} erfährt in ihrem absoluten Betrag keine signifikante Beeinflussung am Tag 4. Interessant ist aber, daß sie mit diesem Betrag relativ (zur hepatozellulären Aufnahmerate R_{12}) betrachtet mit einem Anteil von rund 23 % gegenüber 19 % am Tag 1 an Bedeutung gewinnt.

Die hepatobiliäre Elimination R_{23} von BSP verliert dagegen, relativ betrachtet, mit 77 % gegenüber 81 % am Tag 1 etwas an Bedeutung. Der biliärplasmatische Reflux R_{31} ist unter Normalbedingungen (Tag 1) bereits vernachlässigbar gering. Im katabolen Stoffwechselzustand (Tag 4) war eine eindeutige Ermittlung der übrigen Modellparameter nur dann möglich, wenn diese Refluxrate $R_{31} = 0$ gesetzt wurde.

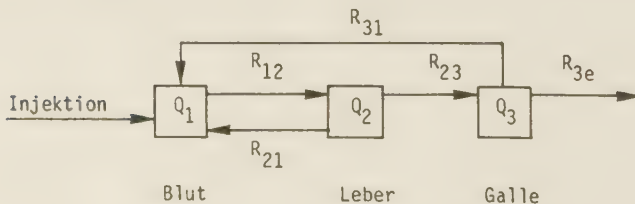
Tabelle 23: 3-Kompartiment Modell-spezifische Flußraten des hepatobiliären BSP-Transports

Flußraten (ml kg ^{-0.75} min ⁻¹)	Tag 1	Tag 4
Hepatozelluläre Aufnahme R12	35.10 ± 6.0 (17.1) ^{a)}	24.21 ± 2.8* (11.5)
Hepatoplas-matischer Reflux R21	6.58 ± 5.0 (75.9)	5.55 ± 3.0 (54.0)
Hepatobiliäre Ausscheidung R23	27.92 ± 5.2 (18.5)	20.02 ± 2.8 (14.1)
Reflux R31	0.8 ± 1.33 (-)	-
Biliärin-testinale Ausscheidung R3e	27.12 ± 4.8 (17.9)	20.05 ± 2.8* (14.3)

* mit $p < 0.0005$ signifikant verschieden

a) Variationskoeffizient V_k (%)

Modellübersicht:



5 DISKUSSION

Anlaß für die vorliegende Untersuchung war die Frage, ob individuelle, für die Laktation bedeutende Stoffwechselleistungen bereits beim Jungtier, und zwar im Zustand einer experimentell induzierten, massiven Stoffwechselbelastung (mehrtägiges Hungern + Glucosurie) erkennbar sind.

Die nachfolgende Diskussion wird deshalb vorwiegend zu klären haben wie die spezifische metabolische Manifestation der hier gewählten Experimentalbedingungen zustande kommt, inwieweit sie mit den natürlichen, z.B. produktiven, Stoffwechselbelastungen übereinstimmt und ob aus der Empfindlichkeit und der individuellen Variabilität der Reaktion der ausgewählten Meßparameter Rückschlüsse über die Leistungsfähigkeit des Einzeltieres in einer späteren Laktation gemacht werden können. Eine zufriedenstellende Beantwortung insbesondere des letzten Teilaspektes bedarf jedoch noch einer Wiederholung der hier vorgenommenen Messungen an denselben Tieren im Zustand der Laktation.

Es entspricht den Erwartungen, daß in der vorliegenden Untersuchung bei "normalen", das heißt, identisch gefütterten und unbehandelten Jungrindern ein und derselben Rasse keine auffälligen Unterschiede im individuellen Verhalten der untersuchten Metabolit-, Hormon- und Enzymkonzentrationen erkennbar waren, die Rückschlüsse auf individuell unterschiedliche Leistungsfähigkeiten zulassen. Die Reaktionsmuster im tageszeitlichen Konzentrationsverlauf der untersuchten Parameter entsprachen weitgehend denjenigen, die von anderen Autoren bei Wiederkäuern unter ähnlichen Haltungsbedingungen auch erzielt wurden (GÜNZEL, 1973; HAGEMEISTER und UNSELM, 1970). So stand bei den Jungrindern einem leichten postprandialen Anstieg der Plasmaglukose ein deutliches Absinken der FFS-Konzentration von durchschnittlich 0.19 mmol/l auf 0.08 mmol/l im Verlauf des ersten Untersuchungstages gegenüber. Ähnliche Veränderungen des FFS-Konzentrationsverlaufs nach der morgendlichen Fütterung werden auch von GÜNZEL (1973) bei Schafen, von BENDISCH (1986) bei Ziegen und von PEHRSON (1971) und KOSAK

(1980) bei Rindern beschrieben. Als Ursache für die höhere Konzentration der Freien Fettsäuren am Morgen muß neben einem gewissen Stress durch die Unruhe in Erwartung des Futters (BENDISCH, 1986) vorwiegend die nächtliche Fütterungspause und die damit verbundene vermehrte Bereitstellung von FFS zur Deckung der Energielücke in den frühen Morgenstunden berücksichtigt werden. Ein zusätzlicher Einfluß des Tageslichtes auf den Plasma-FFS-Spiegel kann darüberhinaus nicht ausgeschlossen werden. Denn HOLMES und LAMBOURNE (1970) fanden bei Rindern trotz regelmäßiger Fütterung im 4 h-Abstand rund um die Uhr besonders hohe FFS-Konzentrationen in den frühen Morgenstunden (zwischen 6 und 10 Uhr).

Der parallel zum FFS-Konzentrationsverlauf zu beobachtende leichte Abfall beim Plasmabilirubin von 3.56 $\mu\text{mol/l}$ um 7.00 Uhr auf 2.76 $\mu\text{mol/l}$ um 17.00 Uhr dürfte auf eine fütterungsinduzierte Zunahme der biliären und renalen Bilirubinausscheidung (über Zunahmen beim Blutfluß, bei Konjugationsprozessen und beim Gallenfluß in der Leber) zurückzuführen sein.

Weitere deutliche Veränderungen im tageszeitlichen Konzentrationsverlauf sind in der vorliegenden Untersuchung überraschenderweise auch beim Insulin zu beobachten. So stieg die Plasmakonzentration von Insulin im Tagesverlauf auf das 1.5fache des Ausgangswertes an; ein Befund der übrigens auch bereits von TRENKLE (1978) bei HF-Rindern beschrieben wurde. Derartige Veränderungen im Konzentrationsverlauf des Insulins, dem auch für Wiederkäuer wichtigsten anabolen Stoffwechselhormon, könnten auch Ursache für die bereits angesprochenen postprandial absinkenden FFS-Spiegel sein (VERNON, 1981).

Wie die Ergebnisse zeigen, induziert die nach 3-tägigem Hungern und Glucosurie erreichte extrem katabole Stoffwechsellage nicht bei allen im Blut untersuchten Metaboliten, Hormonen und Enzymen ausgeprägte und in der Richtung erwartungsgemäße Konzentrationsveränderungen. So blieb z.B. der Plasmagehalt an Harnstoff oder den Enzymen ICDH, γ -GT, GLDH und SDH unbeeinflusst; die Konzentration

von Glucagon im Plasma nahm zwar nicht erheblich, aber dennoch entgegen den Erwartungen ab, statt zu.

Bezüglich einer ursächlichen Interpretation einzelner metabolischer Veränderungen und eines Vergleiches ihres Umfanges mit den bereits bekannten Veränderungen z.B. unter natürlichen Belastungszuständen läßt sich folgendes feststellen:

Der Befund einer abnehmenden Glucosekonzentration im Blutplasma bei der experimentell induzierten Stoffwechselbelastung (Hungern und Glucosurie) entspricht den Erwartungen. Vergleichbar hohe Konzentrationsänderungen - in der vorliegenden Untersuchung betragen sie rund 58 % - sind unter produktiven Stoffwechselbelastungen wie der Laktation nur dann vorzufinden, wenn bei hohen Milchleistungen der Glucoseentzug über die Milch nicht mehr über eine gesteigerte endogene Glucoseproduktion und einen gleichzeitig eingeschränkten metabolischen Glucoseverbrauch kompensiert werden kann. Sehr häufig gehen derartige Situationen dann auch mit einer Ketose einher (SCHULZ, 1974). Offensichtlich wird der renale Glucoseverlust von den Jungrindern relativ rasch metabolisch kompensiert, denn der Plasmaglucosespiegel, der innerhalb der ersten 34 Stunden zwar um durchschnittlich 1.7 mmol/l absinkt, ändert dann im weiteren Verlauf sein Niveau nur mehr unwesentlich. Bei vergleichbaren Versuchsbedingungen (Futterentzug + Glucosurie) fanden GÜNZEL (1973) bei Schafen und BENDISCH (1986) bei Zwergziegen 48 Stunden nach Versuchsbeginn noch ca. 75 % der Glucoseausgangskonzentration, MENAHAN et al. (1966) bei Rindern nur noch rund 50 %.

Hinweise über die Art der oben erwähnten metabolischen Kompensation renaler Glucoseverluste geben möglicherweise die Glucoseumsatzmessungen von STANGASSINGER (1986) bei hungernden und phlorizinbehandelten Zwergziegen. Hier zeigte sich nämlich, daß der Glucoseverbrauch bei diesen Tieren nicht gleich der Summe aus dem metabolischen Verlust hungernder Tiere plus dem renalen Glucoseverlust bei Phlorizinbehandlung ist, sondern um 47 % geringer ausfällt. Das heißt, der renale Glucoseverlust wird außer durch Steigerung der gluconeogenetischen Syntheseleistung, wie LYLE et al. (1984) an Bullen zeigen konnten, vorwiegend durch einen gegenüber ausschließlich hungernden Tieren weiter eingeschränkten

metabolischen Glucoseverlust ausgeglichen. Eine Bestätigung dieser Annahme läßt sich aus der Untersuchung von ZANOBINI et al. (1976) ableiten, in der deutlich geringere Aktivitäten glucoseutilisierender Enzyme bei phlorizinbehandelten Ratten gefunden wurden. Als alternative Energiesubstrate bei einem derart eingeschränkten metabolischen Glucoseverbrauch kommen hauptsächlich die FFS in Frage, die den Geweben dann entweder direkt oder indirekt, das heißt, nach unvollständiger Oxidation zu Ketonkörpern als Energiequelle zur Verfügung stehen. Begünstigt wird die rasche und umfangreiche Verfügbarkeit von FFS dadurch, daß für sie kein hormonaler Regelkreis existiert, der ähnlich wie bei Glucose einen konstanten Plasmaspiegel garantiert (KOSAK, 1980). So ist es auch nicht überraschend, daß der FFS-Spiegel bereits 10 Stunden nach der ersten Phlorizingabe ein Niveau erreicht, das um den Faktor 4 höher ist als der Tagesmittelwert unter "Normalbedingungen" (siehe Tabelle 4). Am Ende des zweiten Behandlungstages erreichen die FFS mit rund 2.0 mmol/l ein absolutes Maximum. Dies entspricht einer Konzentrationserhöhung auf über das 14fache des Ausgangswertes. Zu Beginn des 3. Behandlungstages sinkt der Plasmaspiegel der FFS wieder leicht ab und pendelt sich dann mit durchschnittlich 1.66 mmol/l auf einem deutlich erhöhten, aber konstanten Niveau ein. Die Persistenz dieses erhöhten FFS-Spiegels zusammen mit der des erniedrigten Glucosespiegels spricht dafür, daß eine gewisse, zumindest vorübergehende energetische Stabilisierung trotz Futterentzug und renalem Glucoseverlust erreicht wurde. Höhe und Verlauf der hier gemessenen FFS-Konzentration entsprechen annähernd den von BENDISCH (1986) und QUITTERER (1987) bei Zwergziegen, MENEHAN et al. (1966) bei Rindern sowie GONZEL und GIESECKE (1974) bei Schafen unter gleichen Versuchsbedingungen ermittelten Ergebnissen. Ähnlich hohe FFS-Spiegel finden sich sonst nur bei produktiven Tieren, so z.B. bei laktierenden Ziegen (RADLOFF et al., 1965) und laktierenden Rindern (ATHANASIOU und PHILIPP, 1978) und zwar in der Phase der Frühlaktation. Dabei wird wie KOSAK (1980) und GIESECKE et al. (1987) anhand einer Korrelation zeigen konnten, die Höhe der erreichten FFS-Spiegel maßgeblich von der 100 Tage-Milchleistung beeinflusst. Je mehr Depotfett mobilisiert werden muß, um eine

bestimmte hohe Milchleistung zu ermöglichen, desto höher ist übrigens auch der Anteil jener Fettsäuren im Milchfett, die aus dem Depotfett stammen (COENEN, 1979). Dies zusammen mit der hohen FFS-Verfügbarkeit zu Beginn der Laktation erklärt zumindest teilweise auch den Anstieg des Fettgehaltes der Milch bei Ketose oder zu Beginn der Laktation (SCHULTZ, 1974).

Bilirubin entsteht hauptsächlich beim Abbau von Haemoglobin und mikrosomalen Cytochromen. Es wird im retikuloendothelialen System, in der Milz, den Kupferschen Sternzellen und im Knochenmark gebildet. Das so synthetisierte Bilirubin wird im Blut an Albumin gebunden, zur Leber transportiert und in den Mikrosomen der Leberzellen überwiegend mit Glucuronsäure konjugiert. Dieses konjugierte Bilirubin ist im Gegensatz zur unkonjugierten Form wasserlöslich und kann deshalb außer über die Galle auch über die Nieren ausgeschieden werden. Eine physiologische Funktion von Bilirubin ist nicht bekannt. Jedoch stellt die Bestimmung der Plasma- bzw. Serumkonzentration ein wichtiges Hilfsmittel bei der Diagnostik von Lebererkrankungen dar, da Störungen der Bilirubinkonjugation im Leberparenchym wegen der dann fehlenden renalen Ausscheidung den Plasmagehalt drastisch anheben können (LEVI et al., 1969). In Übereinstimmung mit der Untersuchung von LEHMER (1986) an HF-Jungrindern führte die progredierende katabole Stoffwechsellaage zu einem raschen Anstieg der Bilirubinwerte im Plasma, und zwar auf Werte, die zunächst am 2. Behandlungstag um das 4-fache über dem "Normalwert" lagen, um dann, ähnlich wie die FFS, am 3. Behandlungstag wieder auf ein etwas niedrigeres aber stabiles Niveau von rund 11.4 $\mu\text{mol/l}$ abzusinken. Die hier ermittelte "Bilirubin-Normalkonzentration" von rund 3.1 $\mu\text{mol/l}$ stimmt übrigens recht gut mit den von SOMMER (1969) ermittelten rindertypischen Durchschnittswerten überein. Die Tatsache, daß der Konzentrationsverlauf von Bilirubin in engem Zusammenhang mit dem Gehalt an FFS im Blutplasma steht, (Tabelle 13), wird verständlich, wenn man berücksichtigt, daß eine aktive Aufnahme von unkonjugiertem Bilirubin aus dem Blut ins Leberparenchym nur für an Albumin gebundenes Bilirubin besteht. Da sowohl FFS wie unkonjugiertes Bilirubin - konjugiertes

Bilirubin von der Leber kommend hat eine sehr geringe Affinität für Albumin - um die Bindung an dieses Transportprotein im Blut konkurrieren, kann eine deutliche Erhöhung der FFS-Konzentration im Blut zu einem erhöhten Gehalt an unkonjugiertem Bilirubin führen, weil letzteres dann weder über die Niere noch über die Leber aus der Blutbahn geschleust werden kann (BAIRD, 1981). Möglicherweise werden diese Zusammenhänge speziell unter Energiemangelzuständen noch dadurch verstärkt, daß es gleichzeitig auch zu einer Hypoalbuminämie kommt (QUITTERER, 1987).

Die Reaktion der pankreatischen Hormone Glucagon und Insulin muß bei extrem hypoglykämischer Stoffwechsellage darauf ausgerichtet sein, einerseits Glucose soweit wie möglich einzusparen, desgleichen alternative oxidable Substrate verfügbar zu machen und andererseits aber die Gluconeogenese aus endogenen Vorstufen effizient zu steigern. Für die hormonale Stoffwechselregulation bedeutet dies, daß einer deutlichen Abnahme der Plasmainsulinkonzentration ein Konzentrationsanstieg der Insulinantagonisten, z.B. von Glucagon gegenüber stehen müßte. Ob diese Erwartung mit den eigenen Befunden zur Insulin- und Glucagonkonzentration übereinstimmt, galt es nachfolgend zu erörtern. Die bei den Jung-rindern unter "Normalbedingungen" ermittelte mittlere Insulinkonzentration lag mit 17 mU/l annähernd in dem Bereich, den auch VEITINGER (1987), DE BOER et al. (1985), ERTL (1985), HERBEIN, et al. (1985) und GIESECKE et al. (1987) für Färsen beziehungsweise trockenstehende Kühe der Rasse Holstein-Friesian angeben. Der durch Futterentzug + Glucosurie induzierte signifikante ($p < 0.0001$) Abfall der Insulinkonzentration auf 3.7 mU/l ist erwartungsgemäß und stimmt zudem auffallend gut mit den an HF-Rindern in der Hochlaktation ermittelten Insulinwerten der oben zitierten Autoren überein. Überraschend ist dagegen die Reaktion der Glucagonkonzentration im Plasma der Jungrinder mit kataboler Stoffwechselbelastung. Statt des erwarteten Anstieges von Glucagon kommt es zu einem leichten Abfall der Plasmakonzentration von 440 ng/l unter Normalbedingungen auf 340 ng/l. Dies steht in einem gewissen Gegensatz zu den von STANGASSINGER et al. (unpubliziert) an

hungernden, phlorizinbehandelten Zwergzeigen erhobenen Befunden. Hier war nämlich nur eine vorübergehende Absenkung des Glucagonspiegels zu beobachten. In der Endphase der hier 4-tägigen Behandlung lagen die Glucagonwerte um mehr als den Faktor 2 über dem Normalwert. Dagegen konnten DE BOER et al. (1985) bei ihren Untersuchungen an HF-Kühen zeigen, daß der Glucagonspiegel nach einem vorübergehenden leichten Anstieg zu Beginn der Laktation unter ketonämischen Bedingungen ebenfalls unter das Niveau der Trockenperiode absank. Die Autoren vermuteten, daß hohe Konzentrationen an FFS und Ketonkörpern einen hemmenden Einfluß auf die Sekretionsrate des endokrinen Pankreas ausüben können. Besonderer Aufmerksamkeit bedürfen die erheblichen individuellen Unterschiede bei den Glucagontagespiegeln der Jungrinder unter "Normalbedingungen" (siehe Tabelle 11). Interessant ist, daß sich aus der Korrelation dieses Individualverhaltens von Glucagon mit den elterlichen Leistungsdaten möglicherweise bereits Hinweise auf die spätere Leistungsbereitschaft der Jungtiere, z.B. unter Laktationsbedingungen ergeben. Denn es zeigte sich, daß Töchter von hochproduzierenden Müttern beziehungsweise von Vätern mit nachgewiesenermaßen guter Vererbungsleistung besonders niedrige "Normal"-Glucagonspiegel im Plasma aufzuweisen haben (siehe Tabelle 15). Wichtig in diesem Zusammenhang sind auch die von KARG (1988) erst kürzlich bei HF-Kühen im ersten Laktationsdrittel im Blut ermittelten Glucagonkonzentrationen. Denn auch diese lagen bei den höher leistenden Milchkühen im Tagesmittel deutlich niedriger als bei den weniger leistenden Kühen. Offensichtlich kommt dem Glucagon alleine keine entscheidende Bedeutung für die Aufrechterhaltung einer ausreichenden Energieversorgung unter katabolen Stoffwechselbedingungen zu. Die dafür nötige Umverteilung von endogenen Energiesubstraten ist vielmehr, wie UNGER bereits 1971 vermutete, von einem niedrigen Insulin zu Glucagon Verhältnis abhängig, das seinerseits wie unter anderem auch die vorliegende Untersuchung zeigt (siehe Tabelle 12) allein schon durch eine drastische Absenkung des Insulinspiegels erreicht werden kann. Das heißt, bei einem solchermäßen erniedrigten Insulin zu Glucagon-Quotienten werden die glykogenolytischen und gluconeogenetischen Prozesse auch

dann begünstigt, wenn es zu keinem direkten Anstieg der Glucagonkonzentration im Blutplasma kommt (BASSETT, 1975).

Intravenöse Glucosetoleranztests an Rindern wurden bereits schon sehr früh so z.B. von Shaw (1943), BELL und JONES (1945) sowie HOMES (1951) durchgeführt, aber auch neuere Arbeiten auf dem Gebiet der Stoffwechselregulation bei Kühen (z.B. HOVE (1978), PALMQUIST et al. (1981), VEITINGER (1983), TEVIS (1983) und LEHMER (1986) bedienten sich dieses Funktionstests, bei dem die Elimination von Extraglucose aus dem Blut mit Hilfe der Halbwertszeit (HWZ) beurteilt wird. Bei einem Vergleich mit diesen Literaturwerten fällt auf, daß die Halbwertszeit der GLucoseelimination bei den Jung-rindern deutlich kürzer ausfällt. Jedoch kam LEHMER (1986), der sich in seinen Untersuchungen ebenfalls mit HF-Jungrindern befaßte, zu ähnlichen Ergebnissen. Die Mittelwerte der von ihm bei Tieren im Alter zwischen 10 und 15 Monaten berechneten Halbwertszeiten stimmen recht gut mit den 17.15 Minuten, der "Normaltiere" überein. Daß die Elimination von Extraglucose aus dem Blut unter katabolen Stoffwechselbedingungen deutlich verlangsamt wird, ist ein Befund, der bereits von Untersuchungen an anderen Wiederkäuern her bekannt ist. So lag die Zunahme der Halbwertszeit der Glucoseelimination bei Ziegen, denen ausschließlich 3 Tage lang das Futter entzogen wurde, bereits in einem Bereich von 90 - 140 % (KLOE, 1983, SANDNER, 1987, KRAZER, 1988). Daß der bei hungernden Jungrindern durch die zusätzliche Glucosurie wesentlich intensivierte katabole Stoffwechselzustand demgegenüber "nur" zu einer Verschlechterung der Halbwertszeit um 65 % führte, mag auf die phlorizininduzierte Absenkung der Nierenschwelle für Glucose zurückzuführen sein. Denn ein länger anhaltender renaler Glucoseverlust könnte nach exogener Glucosezufuhr die durch den Futterentzug induzierte metabolisch bedingte Einschränkung der Glucoseelimination partiell kompensieren. Für eine Beurteilung der individuellen Stoffwechselleistung der phlorizinbehandelten Jungrinder ist deshalb die Halbwertszeit der Glucoseelimination aus dem Blut ein weniger gut geeigneter Parameter. Hier sollte vielmehr wegen der besonders massiven Belastung der Glucosehomöostase die Ansprechbarkeit von hormonalen Regel-

größen, wie dem Insulinspiegel, Beachtung finden. Ein derartiges Vorgehen wird auch dadurch unterstützt, daß die mittlere Verlaufskurve der Glucoseelimination nur eine geringe Variationsbreite aufweist (siehe Abbildung 6 und Tabelle 16), die dazugehörigen Insulinantworten sich dagegen zum Teil erheblich voneinander unterscheiden (siehe Abbildung 7/Tier 1 - 12). Sind bereits im "Normalzustand" große individuelle Unterschiede beim ersten Maximum des durch Glucose provozierten Insulinkonzentrationsverlaufs im Blut zu erkennen, so wird dies unter Nahrungsentzug und Phlorizinwirkung noch wesentlich deutlicher (siehe Abbildung 7). Während die meisten Tiere mit einem deutlich verringerten, aber länger anhaltenden Insulinmaximum am Tag 4 reagieren, unterscheiden sich bei einigen wenigen Tieren die Verlaufskurven der Insulinantworten von Tag 1 und Tag 4 nur unwesentlich. Bei Tier 6 ist die Insulinantwort im katabolen Zustand sogar deutlich höher als unter "Normalbedingungen". Ein derartig breit gefächertes individuelles Reaktionsmuster des glucosestimulierten Insulinanstiegs, auf das auch bereits bei anderen Untersuchungen (VEITINGER, 1983; SANDNER, 1987; Kratzer, 1988) aufmerksam gemacht wurde, wird verständlich, wenn man berücksichtigt, daß drei Faktoren am Zustandekommen der im Blut zu messenden Insulinantwort beteiligt sind: die pankreatische Sekretionsrate von Insulin, die Elimination in der Leber und die Bindung an Rezeptoren im Zielgewebe.

Für diese drei Faktoren könnten individuelle, genetisch fixierte Kapazitäten im Tier vorhanden sein, die sich dann in der Summe in unterschiedlichen Verläufen der Insulinantworten manifestieren. Vom züchterischen Standpunkt aus wäre es sicherlich interessant, zu ergründen, und zwar mit Hilfe weiterer differenzierender Untersuchungen, bei welchem dieser Faktoren innerhalb ein und derselben Rasse noch ein breites Individualverhalten vorhanden ist.

MIXNER und ROBERTSEN behaupteten bereits 1957, daß die BSP-Elimination für HF-Rinder unter "Normalbedingungen" unbeeinflusst vom Gewicht, Alter, Verfettungsgrad und Plasmavolumen der Tiere sowie der Farbstoffausgangskonzentration erfolgt. Somit kann jede Änderung der BSP-Clearancerate mit einer Beeinträchtigung der Leberfunktion

oder beigeordneter Prozesse , wie z.B. Bindung und Transport von BSP im Blut, ursächlich in Zusammenhang gebracht werden. Strukturelle Veränderungen des Leberparenchyms entwickeln sich nach BAIRD et al. (1972) bei Rindern bereits während der ersten 24 - 48 Stunden eines Nahrungsentzugs. Diese Erkenntnisse stehen im Einklang mit dem zeitlichen Auftreten histopathologisch festzustellender Leberzellschädigungen bei Kühen, die an Ketose litten (MANN, 1972). Diese frühen Veränderungen bestehen unter anderem in einer durch die massive Anflutung von FFS auftretenden Leberverfettung (MOROW, 1976; ROBERTS et al., 1981), die dann zu einer Vergrößerung des Zellvolumens, verbunden mit einer Abnahme der funktionellen Parenchymmasse führt. Diese funktionell degenerative Erscheinung wird als Pseudohypertrophie bezeichnet (DIANZANE, 1978). Dabei gibt die Verwendung der Halbwertszeit der BSP-Elimination aus dem Blut als Beurteilungskriterium des Leberstoffwechsels bereits schon sehr früh Hinweise, daß unter derartigen Bedingungen eine Beeinträchtigung der Leberfunktion stattfindet (QUITTERER, 1987).

Die Halbwertszeit der BSP-Elimination aus dem Blutplasma der Jungrinder unter "Normalbedingungen" entspricht mit 3.54 ± 0.52 Minuten annähernd den von CAKALA und BIENIEK (1975) an trockenstehenden, 4 - 10 Jahren alten HF-Kühen ermittelten Werten. Unter den Bedingungen des Futterentzugs und der gleichzeitigen Glucosurie verlängert sich die BSP-Elimination bei den untersuchten Jungrindern mit einer Halbwertszeit von 4.29 ± 0.62 Minuten am Tag 4 zwar signifikant ($p < 0.01$), die von FORBES und SINGLETON (1966) an hungernden Schafen, von QUITTERER (1987) an hungernden und glucosuretischen Zwergziegen sowie von CAKALA und BIENIEK (1975) an hungernden Kühen ermittelten Zunahmen der Halbwertszeiten, die bei 100 % und darüber lagen, werden aber in der vorliegenden Untersuchung nicht erreicht. Entscheidend für eine effiziente BSP-Elimination aus dem Blutplasma ist die Bindung an Plasmaalbumin, da nur Albumin-BSP von den Hepatozyten aufgenommen werden kann. Das heißt, neben der für eine katabole Stoffwechsellaage typischen Hypoproteinämie und Hypoalbuminämie (siehe z.B. QUITTERER, 1987)

sind für die vorliegende BSP-Halbwertszeit sicherlich auch die im Blut zirkulierenden Konzentrationen der um die Bindungsstellen an Albumin konkurrierenden Substrate FFS und Bilirubin ursächlich. Beide Substrate zeigen in der vorliegenden Untersuchung bei behandelten Jungrindern auch einen besonders ausgeprägten Konzentrationsanstieg. Aufgrund dieser Zusammenhänge ist es deshalb auch nicht überraschend, daß z.B. QUITTERER (1987) an Ziegen zwischen dem Grad der katabolen Stoffwechselbelastung, gemessen anhand der FFS-Konzentration im Plasma, und der BSP-Halbwertszeit eine hochsignifikante positive Korrelation fand. Für den weiteren Transfer des BSP vom Plasma in die Leberzelle muß der Farbstoff an die Leberzellmembran angelagert und vom Plasmaprotein abdissoziiert werden. Der anschließende Transport in die Leberzelle geschieht durch nichtionische Diffusion des freien Anions durch die Zellmembran. Im Hepatozyt erfolgt schließlich eine Bindung an die zytoplasmatischen Proteine Y (= Ligandin) und Z (LEVI, A.J. et al., 1969). Während das Y-Bindungsprotein der Glutation-S-Transferase B entspricht (HABIG et al., 1974), die BSP bindet und mit reduziertem Glutathion konjugiert (BOYLAND und CHASSEAUD, 1969), scheint das Z-Protein mit dem Fettsäurebindungsprotein identisch zu sein (OCKER und MANNING, 1974). Da BSP eine weit größere Affinität zum Y-Protein als zum Z-Protein besitzt (LEVI et al., 1969) dürfte eine große Anflutung von FFS in der Leber zwar zur Abnahme von freiem Z-Protein führen, der Vorgang der Konjugation müßte aber weitgehend unbeeinflusst bleiben. Da aber auch Bilirubin neben BSP im Hepatozyten mit hoher Affinität an Ligandin gebunden wird, wäre eine Beeinflussung der Konjugation von der Höhe des Bilirubin-Spiegels her gesehen erwartbar. In ihrer zytoplasmatischen Aufnahme beeinflussen sich beide Substrate zumindest nicht. Offensichtlich existieren verschiedene Bindungsstellen am Y-Protein für BSP und Bilirubin (YEARY und WISE, 1975). Nach Konjugation mit Glutathion (CENTER et al., 1982) aber auch Glycerin, Cystein und Alanin (BOURDEAU und MORAILLIN, 1981) erfolgt über einen aktiven Transportmechanismus die Ausscheidung von konjugiertem und unkongugiertem Farbstoff in die Gallenflüssigkeit. Das heißt, der Konjugationsprozeß ist für die BSP-Sekretion in die Galle nicht als

essentiell zu betrachten (WHEELER et al., 1960).

Um einen differenzierten quantitativen Einblick in diese Teilprozesse der BSP-Elimination zu erhalten, erschien es notwendig, ein 3-Kompartiment-Modell an die BSP-Eliminationskurve anzupassen. Daß mit Hilfe solcher modellspezifischer fraktioneller BSP-Clearance-raten ein physiologisch relevanter Einblick in sonst nicht meßbare Leberfunktionen möglich ist, konnte bereits in der Untersuchung von QUITTERER (1987) an Zwergziegen gezeigt werden. In Übereinstimmung mit vorher bereits diskutierten Faktoren (Hypoalbuminämie, hohe FFS- und Bilirubinspiegel) zeigt die Modellanwendung tatsächlich eine deutlich verschlechterte hepatozelluläre Aufnahme rate R_{12} bei kataboler Stoffwechsel-lage. Dieser Befund steht in einem gewissen Gegensatz zu den von QUITTERER (1987) ermittelten hepatischen Farbstoffaufnahme-raten bei hungernden und glucosuretischen Zwergziegen, denn diese zeigten dort nur einen vorübergehenden signifikanten Abfall. QUITTERER (1987) führte diesen Befund auf eine nachfolgende Kompensation der zunächst beeinträchtigten Flußrate R_{12} zurück und zwar dadurch, daß bei Hypoproteinämie eine vermehrte Aufnahme von nicht an Albumin gebundenem BSP in extrahepatische Gewebe möglich ist (CENTER et al., 1982). Da aber die extrahepatische BSP-Elimination durch das Modell nicht gesondert erfaßt wird und rechnerisch in die hepatozelluläre Aufnahme R_{12} mit eingeht, bleibt trotz einer möglicherweise verminderten Farbstoffaufnahme in die Leber die berechnete Volumenflußrate unverändert. In der vorliegenden Untersuchung kann diese Zunahme der extrahepatischen BSP-Aufnahme im Vergleich zur eingeschränkten hepatischen Aufnahme nur sehr unbedeutend gewesen sein, da die Verschlechterung der R_{12} -Rate sehr deutlich ausfiel. Die relative Zunahme des hepatoplasmatischen Refluxes R_{21} im Vergleich zur hepatozellulären Aufnahme R_{12} unter kataboler Stoffwechselbelastung kann zweierlei Ursachen haben. Zum einen kann eine verminderte (s.o.) Konjugation von BSP mit Glutathion oder Glucuronsäure in der Leberzelle einen verstärkten Rückfluß des unkonjugierten Farbstoffes im Blut begünstigen, zum anderen kann aber auch ein blockierter Abfluß des bereits konjugierten BSP in die Galle über einen Rückstau in die Leberzelle zu einem vermehrten plasmatischen BSP-Reflux führen. Im

Zusammenhang mit der Möglichkeit einer Konjugationsverminderung sollte berücksichtigt werden, daß es bei Nahrungsentzug auch zu einer Abnahme der Konjugationspartner von BSP kommen kann. Belegt ist das für Alanin (LOMAX und BAIRD, 1923) und Gluthation (TATEISHI et al., 1974) deren Konzentration in der Leber bei Nahrungsentzug deutlich abnimmt. Daß eine Beeinträchtigung der BSP-Sekretion in die Galle bei den behandelten Jungrindern tatsächlich vorliegt, zeigt sich in der deutlichen Abnahme der Relation von hepatoplasmatischer Aufnahme und hepatobiliärer Ausscheidungsrate R_{23} unter Futterentzug und Phlorizinwirkung. Sehr wahrscheinlich ist, daß die fehlende Futteraufnahme und die bereits erläuterte durch die FFS-Aufnahme induzierte Pseudohypertrophie negative Auswirkungen auf die exkretorische Leistung der Leber ausüben. Die Abgabe der Galle in den Darm ist offensichtlich durch die katabole Stoffwechsellage nicht beeinträchtigt, wie die Obereinstimmung der Raten R_{23} und R_{3e} zeigen. Dies ist überraschend, da bekannt ist, daß die Gallenblase gerade unter Hungerbelastung eine wichtige Funktion als Gallenspeicher übernehmen kann (MALAGELADA, 1981). Eine dadurch insgesamt verminderte Entleerung der Blasengalle müßte sich deshalb auch in einer Verminderung des BSP-Verlustes in den Darm ($= R_{3e}$) zeigen. Daß dies in der vorliegenden Untersuchung nicht der Fall ist, offenbart eine gewisse Schwäche dieser Kompartment-Modellauswertung. Denn dieses Modell kann unter der Vorgabe einer ausschließlich im Blut vorgenommenen BSP-Messung bei der Berechnung der R_{3e} nicht unterscheiden, ob der Farbstoff im Beobachtungszeitraum tatsächlich durch Ausscheidung in den Darm verloren geht oder nur in einem "Speicher" (hier: Blasengalle) verborgen bleibt und dadurch für das System (hier: Organismus) verloren scheint.

Schlußfolgerung:

Die wichtigsten der hier an Jungrindern mit experimentell induzierter kataboler Stoffwechsellaage aufgetretenen metabolischen Veränderungen sind mit den bei hochleistenden Kühen in der Phase der Frühaktation sich ergebenden Veränderungen in qualitativer und quantitativer Hinsicht deckungsgleich. Das heißt, ein durch Futterentzug + Glucosurie induzierter kataboler Zustand kann, insbesondere Quantität, Qualität und Regulation des extrahepatischen Stoffwechsels betreffend, als brauchbares Modell für den Zustand der Aktation angesehen werden.

Aus biochemischer Sicht ist vor allem das Konzentrationsverhalten von Glucagon im Blutplasma von besonderem Interesse. Da unter kataboler Stoffwechsellaage eine Steigerung der Gluconeogenese aus endogenen Vorstufen und der Glycogenolyse zu erwarten ist, überraschte doch das Absinken der Plasmakonzentration von Glucagon, einem auch beim Wiederkäuer wichtigen Gegenspieler von Insulin. Andererseits wird dadurch aber auch die Auffassung unterstützt, daß mehr die Relation von Glucagon zu Insulin als das Niveau von Glucagon für sich betrachtet, eine maßgebliche Rolle in der oben angesprochenen Reaktion spielt.

Als weitere wichtige Erkenntnis ist zu werten, daß mit Hilfe einer Kompartimentmodell-Anpassung an die BSP-Elimination auch bei Rindern wertvolle Einblicke in sonst nicht meßbare Teilprozesse der Leber ermöglicht werden. Einschränkend, im Hinblick auf die Übertragbarkeit der Erkenntnisse aus diesem Funktionstest ist jedoch festzuhalten, daß bei laktierenden Tieren durch die maximale Nährstoffaufnahme in der Leber einzelne der hier aufgezeigten Veränderungen bei den funktionellen Clearanceraten verstärkt aber auch kompensiert werden können.

Ob eine Erweiterung des Spektrums züchterischer Selektionskriterien durch die hier aufgezeigte individuelle Vielfalt bei der Insulinantwort nach exogener Glucosezufuhr und beim Basisspiegel von Glucagon unter "Normalbedingungen" möglich ist, hängt davon ab inwieweit sich ein Zusammenhang mit dem jeweiligen genetischen Potential für die Milchleistung der einzelnen Tiere herstellen

läßt. Das heißt, in einer Nachfolgeuntersuchung an denselben Tieren muß geprüft werden, ob sich die hier aufgezeigten individuellen Variabilitäten unter Laktationsbedingungen wiederholen und dann auch mit einer unterschiedlichen Milchleistung korreliert werden können.

6 ZUSAMMENFASSUNG

An 12 weiblichen Holstein-Friesian Jungrindern wurden die Auswirkungen eines 3-tägigen Futterentzuges und gleichzeitig phlorizin-induzierter Glucosurie auf stoffwechselrelevante Blutparameter untersucht. Besonderes Interesse galt dabei auch möglichen individuellen Unterschieden in den metabolischen Reaktionsmustern.

Im Einzelnen wurde der Konzentrationsverlauf der Hormone Insulin, Glucagon, der Metabolite Glucose, Freie Fettsäuren, Bilirubin und Harnstoff sowie der Enzyme ICDH, γ -GT, GLDH und SDH ausgehend vom Normalzustand (Tag 1) über den sich progredierend verschärfenden katabolen Stoffwechselzustand (Tag 2 - 4) verfolgt,

Jeweils vor Beginn (Tag 1) und zum Ende (Tag 4) der induzierten katabolen Stoffwechsellaage wurde außerdem ein intravenöser Glucose-toleranztest mit gleichzeitiger Erfassung der Insulinantwort sowie ein Farbstoffeliminationstest mit Bromsulphthalein durchgeführt. Die Auswertung der Elimination der Extraglucoese und des BSP aus dem Blut erfolgte über die Halbwertszeitmethode. Um einen differenzier-ten quantitativen Einblick in die hepatische BSP-Elimination zu erhalten, wurde darüberhinaus anhand der mathematisch definierten zeitabhängigen Eliminationsfunktion eine computergestützte 3-Kompartiment-Modellanalyse vorgenommen. Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Ein ausgeprägter Einfluß der Tageszeit auf den Konzentrations-verlauf von Metaboliten und Hormonen im Blut von unbehandelten, gefütterten Tieren, und zwar in Form einer signifikanten Abnahme im Tagesverlauf war nur bei den Freien Fettsäuren und dem Bilirubin zu beobachten.

Erhebliche individuelle Unterschiede im Konzentrationsverlauf der untersuchten Hormon- und Metabolitspiegel traten unter normalen Haltungsbedingungen nur beim Glucagon auf. Unter Einbeziehung der mütterlichen Leistungsdaten deutete sich an, daß Töchter von Müttern mit guter Milchleistung in ihren Gluca-gonspiegeln mit 338 ± 81 gegenüber 513 ± 127 ng/l deutlich

niedriger lagen als Töchter von Müttern mit weniger guten Milcherträgen.

2. Im Verlauf der sich während der 3 Behandlungstage verschärfenden katabolen Stoffwechsellage kam es einheitlich bei allen Tieren zu einer signifikanten ($p < 0.0001$) 44 %igen Abnahme der Plasma-glucosekonzentration und zwar auf ein Niveau, das sich am 3. Behandlungstag bei 2.45 ± 0.2 mmol/l einpendelte. Der Plasma-insulinspiegel sank im selben Zeitraum von 17.07 auf 3.68 mU/l ab. Demgegenüber stand ein signifikanter ($p < 0.0001$) Anstieg der Konzentrationen der Freien Fettsäuren von 0.11 mmol/l auf 1.66 mmol/l und des Bilirubins von 3.13 μ mol/l auf 11.40 μ mol/l. Die Konzentration von Harnstoff im Blutplasma blieb mit 3.5 mmol/l über die gesamte Versuchsperiode annähernd konstant. Drastische Änderungen der Enzymkonzentrationen im Blutplasma, die auf eine massive Beeinträchtigung einzelner Organsysteme schließen lassen, waren nicht zu finden. Lediglich der GLDH-Gehalt war unter extrem kataboler Stoffwechsellage (3 Tage Hungern + Glucosurie) um den Faktor 1.75 erhöht.
3. Nach intravenöser Glucosebelastung ergab sich für die Glucose-elimination aus dem Blutplasma eine Halbwertszeit, die für die gefütterten und unbehandelten Tiere bei 17.2 ± 2.0 min lag. Nach 3-tägigem Futterentzug + Glucosurie sank die Halbwertszeit auf 28.2 ± 2.5 min ab. Die Insulinantwort auf den i.v. Glucose-stimulus ist unter Normalbedingungen weitgehend einheitlich und läßt sich wie folgt charakterisieren: Ein erstes Maximum von 214.4 ± 68.1 mU/l bei 16.6 ± 5.7 min p.i., ein zweites Maximum von 206.5 ± 57.3 mU/l bei 26.4 ± 3.3 min, eine nachfolgende Normalisierung des Insulinspiegels mit einer Halbwertszeit von 8.4 ± 3.4 min. Im extrem katabolen Stoffwechselzustand fällt die Insulinantwort individuell sehr unterschiedlich aus. Insgesamt gesehen zeichnet sich eine Abflachung des gesamten Konzentrationsverlaufes ab, mit einem einzigen Maximum von 193.3 ± 51.0 mU/l bei 28.7 ± 14.9 min p.i. und einer verzögerten Normalisierung (HWZ: 17.2 ± 7.8 min.) des weiteren Konzentrationsverlaufes.

4. Die Halbwertszeit der BSP-Elimination aus dem Blutplasma war mit 4.29 Minuten bei stoffwechselbelasteten Tieren gegenüber dem "Normalzustand" mit 3.54 Minuten leicht erhöht. Die Anpassung eines 3Kompartimentmodells an den mathematisch formulierten BSP-Konzentrationsverlauf im Plasma ermöglichte einen differenzier-ten, quantitativen Einblick in hepatische Teilprozesse der BSP-Elimination. Danach erfahren unter katabolen Bedingungen die hepatozelluläre Aufnahme- und die hepatobiliäre Ausschei-dungsrate eine Abnahme um 31.1 % bzw. 28.3 %. Der hepato-plasmatische Reflux nimmt relativ betrachtet um 22 % zu. Der biliärplasmatischer Rückfluß des applizierten Farbstoffes war sowohl im Normalzustand wie auch im katabolen Stoffwechselzu-stand unerheblich.

Die Diskussion befaßte sich vorwiegend mit der Frage, ob sich mit der hier experimentell induzierten katabolen Stoffwechsel-lage bei Jungrindern laktationsbedingte, metabolische Auswir-kungen simulieren lassen und ob sich dabei bereits auch indivi-duelle Reaktionsmuster im Konzentrationsverhalten stoffwechsel-relevanter Blutparameter erkennen lassen, die Hinweise auf eine unterschiedliche Leistungsbereitschaft im Zustand der Laktation geben.

SUMMARY

Metabolic effects of food deprivation and simultaneously phlorizin induced glucosuria in Holstein-Friesian calves

In 12 female Holstein-Friesian calves the effects of food deprivation and simultaneously phlorizin induced glucosuria for three days on blood parameters relevant for metabolism have been studied. A particular interest has been taken in individually different metabolic reactions.

Time dependent concentrations of insulin, glucagon, glucose, free fatty acids (FFA), bilirubin, urea and of some enzymes like ICDH, γ -GT, GLDH and SDH have been monitored in blood of untreated, fed animals (day 1) as well as in the blood of animals with progressively increasing katabolism (day 2 - 4).

In addition a glucose-tolerance-test and a bromsulphthalein-clearance-test were performed on day 1 and on day 4. During the former test period also the insulin response was measured. Glucose- and BSP-elimination was evaluated by the half-life periode of their concentration decrease in blood. To get insight into hepatic processes of BSP-elimination a 3-compartment-model was fitted to the mathematically described time-course of BSP-concentration in blood. The results can be summarized as follows:

1. In untreated, fed animals a influence of day time on the concentrations of free fatty acids and bilirubin could be observed. Both metabolites decreased significantly during the observation period of day 1.

On day 1 the individual glucagon levels in blood differed enormously. Using milk performance data of their mothers, daughters of high yielding cows showed glucagon levels (338 ± 81 ng/l) being significantly lower than those (513 ± 127 ng/l) of daughters with low yielding mothers.

2. During the treatment periode (day 2 to day 4) in all animals a significant ($p < 0.0001$) 44 % decrease of plasma glucose concentration was found, reaching a new plateau (2.45 ± 0.2 mmol/l) on day 4. At the same time the mean plasma insulin level decreased from 17.07 to 3.68 mU/l. Concentrations of free fatty acids and of bilirubin respectively increased significantly ($p < 0.0001$) from 0.11 mmol/l and from 3.13 μ mol/l to 1.66 mmol/l and to 11.40 μ mol/l respectively. During the whole treatment period the plasma concentration of urea (3.5 mmol/l) did not change. Massive changes in the plasma concentrations of measured enzymes, relevant to the impairment of specific organ functions have not be found. Only GLDH-activity was increased on day 4 by a factor of 1.75.
3. The half-life periode of glucose elimination was 17.2 ± 2.0 minutes in fed and untreated animals. Food restriction and glucosuria (day 4) increased the half-life periode to 28.2 ± 2.5 minutes. The insulin response, which did not differ very much in untreated animals can be characterized as follows: A first maximum of 214.4 ± 68.1 mU/l at 16.6 ± 5.7 minutes p.i., a second maximum of 206.5 ± 57.3 mU/l at 26.4 ± 3.3 minutes and after that a decrease in plasma insulin with a half-life periode of 8.4 ± 3.4 minutes. On day 4 insulin response differed individually very much. Altogether there was a flattened timecourse with a single maximum of 193.3 ± 51.0 mU/l at 28.7 ± 14.9 minutes p.i. and a slower decrease thereafter with a halflife periode of 17.2 ± 7.8 minutes.

4. The half-life periode of BSP-elimination from blood was significantly ($p < 0.05$) increased (4.29 vs. 3.54 minutes) on day 4. Using a 3-compartment-model a differentiated quantitativ insight into hepatic processes of BSP-elimination could be obtained. According to that model hepatocellular uptake and hepatobiliary elimination rate of BSP decreased by 31.1 % and by 28.3 % respectively in the katabolic state. The hepatoplasmatic reflux increased relatively by 22 %. Biliarplasmatic reflux increased relatively by 22 %. Anotable biliarplasmatic reflux of BSP did not exist neither in "normal" nor in treated animals.

The main topic of discussion was the question whether the experimentally induced katabolic state (starvation + glucosurie) in calves resembles in its metabolic changes to those of lactating cows and whether in calves an individual sensitivity in changing metabolic parameters already can inform about their individual milk in the future.

7 SCHRIFTENVERZEICHNIS

ATHANASIOU, V.N. and R.W. PHILIPP, 1978
Effect of fasting on plasma metabolites and hormones in lactating dairy cows.
Am. J. Vet. Res. 39, 957 - 960

BAIRD, G.D., R.J. HEITZMANN and K.G. HIBITT, 1972
Effects of starvation on intermediary metabolism in the lactating cow. A comparison with metabolite changes occurring in bovine ketosis.
Biochem. J. 128: 1311 - 1318

BAIRD, G.D., 1981
Metabolic modes indicative of carboxyhydrate status in the dairy cow.
Fed. Proc. 40, 2530 - 2535

BAKER, K.J., 1966
Binding of sulfobromophthalein (BSP) sodium and indocyanine green (JCG) by plasma α_1 -lipoproteins.
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 122, 957 - 963

BASSETT, J.M., 1971
The effects of glucagon on plasma concentrations of insulin, growth hormone, glucose and free fatty acids in sheep: Comparison with the effects of catecholamines.
Aust. J. Biol. Sci., 24, 311

BASSETT, J.M., 1975
Dietary and gastro-intestinal control of hormones regulating carbohydrate metabolism in ruminants.
In J.W. McDonald and J.C. Warner (ed.),: Digestion and metabolism in the ruminant. Univ. New England Publ. Univ. Armindale, Australia

BASSETT, J.M., 1978
Endocrine factors in the control of nutrient utilization : ruminants.
Proc. Nutr. Soc. 37, 273 ff.

BELL, F.R. and E.R. JONES, 1945
Glucose tolerance in the bovine.
J. Comp. Path. 55, 117 - 124

- BENASCH, H. and C.E. CORNELIUS, 1964
Indocyanine green clearance - a liver function test for the dog.
Am. J. Vet. Res. 25, (104), 254 - 259
- BENDISCH, K., 1986
Energimetabolite im Blutplasma von Zwergziegen unter verschiedenen katabolen Stoffwechselbedingungen.
Diss. Med. Vet., München
- BERGMAN, E.N., 1968
Glycerol turnover in the nonpregnant and ketotic sheep.
Am. J. Physiol. 215, 865 - 873
- BERGMEYER, H.U., 1970
Methode der enzymatischen Analyse.
2. Aufl. Bd. 1 Weinheim: Chemie
- BINES, J.A. and J.C. HART, 1978
Hormonal regulation of the partition of energy between milk and body tissue in adult cattle.
Proc. Nutr. Soc. 37, 281 - 287
- DE BOER, G., A. TRENKLE and J.W. YOUNG, 1985
Glucagon, insulin, growth hormone and some blood metabolites during energy restriction ketonemia of lactating cows.
J. Dairy Sci. 68, 326 - 337
- BOURDEAU, P. und R. MORAILLIN, 1981
Place de l'épreuve à la brome sulfone phthaleine (B.S.P.) dans l'expiation hépatique (1).
Rec. Med. Vet. 157, (11), 765 - 773
- BOYLAND, E. and L.F. CHASSEAUD, 1969
The role of glutathione and glutathione S-transferase in mercapturic acid biosynthesis.
Advances Enzym. 32, 173 - 219
- BROCKMAN, R.P. and E.N. BERGMAN, 1975
Effect of glucagon on plasma alanine and glutamine metabolism and hepatic gluco-neogenesis in sheep.
Amer. J. Physiol. 228, 1627
- BROCKMAN, R.P., 1976
Effects of glucagon and insulin on lipolysis and ketogenesis in sheep.
Can. J. Comp. Med. 40, 166 - 170

BROCKMAN, R.P., 1978

Roles of glucagon and insulin in the regulation of metabolism in ruminants. A review.

The Canadian Vet. J. 19, 55 - 62

BROCKMAN, R.P., 1979

Roles of insulin and glucagon in the development of ruminant ketosis - a review.

Can. Vet. J. 20, 121 - 126

BROCKMAN, R.P., 1986

Pancreatic and adrenal hormonal regulation of metabolism.

In: L.P. Milligan, W.L. Grovum, A. Dobson (Eds.), Control of digestion and metabolism in ruminants, a Reston Book, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, New Jersey

BURTIS, C.A., H.F. TROUTT, G.D. GOETSCH and H.D. JACKSON, 1968

Effects of glucagon, glycerol and insulin on phlorizin-induced ketosis in fasted, nonpregnant ewes.

Am. J. Vet. Res., Vol. 29, No. 3, 647 - 655

CAKALA S. and K. BIENIEK, 1975

Bromsulphthalein clearance and total bilirubin level in cows deprived of food and water.

Zbl. Vet. Med. A, 22, 605 - 610

CARRUTHERS, T.C., J.L. FLEEGER and C.R. RICHARDS, 1974

The effect of prostaglandin E_1 on lipid metabolism and hormone secretion in sheep.

Ca. J. Physiol. Pharmacol. 52, 319

CENTER, S.A., S.E. BUNCH, B.H. BALDWIN, W.E. HORNBuckle and B.C. TENNANT, 1982

Comparison of sulfobromophthalein and indocyanine green clearances in the dog.

Am. J. Vet. Res. 44 (4), 722 - 726

COENEN, M., 1979

Zum Einfluß der Nährstoffversorgung ante und post partum auf Milchmenge und Milchezusammensetzung sowie spezifische Blutwerte bei Kühen mittlerer und hoher Leistung.

Diss. med. vet., Hannover

CORNELIUS, C.E., J. BEN-EZZER and J.M. ARIAS, 1967

Binding of sulfobromophthalein sodium (BSP) and other organic anions by isolated cell plasma membranes in vitro.

Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 124, 665 - 667

DIANZANI, M.U., 1978

Biochemical aspect of fatty liver.

In T.F. Slater (Ed.): Biochemical mechanism of liver injury,
S. 45 - 95

Academic Press, London, New York and San Franzisko

ERTL, A., 1985

Untersuchungen über den Plasma-Insulinspiegel und über Insulinrezeptoren der Erythrozyten bei Holstein-Friesian-Kühen.

Diss. Med. Vet., München

ETHERTON, T.D., D.E. BAUMANN and J.R. ROMANS, 1977

Lipolysis in subcutaneous and perirenal adipose tissue from sheep and dairy steers.

J. Anim. Sci. 44, 1100 - 1106

FORBES, T.J. and A.G. SINGLETON, 1966

Bromsulphthalein liver clearance in non-pregnant ewes.

Brit. Vet. J. 122, 55 - 64

GERBER, H., J. MARTIG und R. STRAUB, 1973

Enzymuntersuchungen im Serum von Großtieren im Hinblick auf Diagnose und Prognose.

Tierärztl. Praxis 1, 5 - 18

GERLACH, U., 1957

Pathologischer Übertritt von Sorbitdehydrogenase ins Blut bei Lebererkrankungen.

Klin. Wschr. 35, 1144

GIESECKE, D., 1981

Zum Problem stoffwechselphysiologischer Leistungsgrenzen bei Hochleistungskühen.

Der Tierzüchter 12, 520 - 522

GIESECKE, D., 1983

The pools of cellular nutrients: Plasma free fatty acids.

In P.M. Riis (Ed.): Dynamic Biochemistry of Animal Production,

S. 197 - 214, Elsevier, Amsterdam

GIESECKE, D., 1987

Lipidmobilisation und Insulinfunktion bei Kühen mit hoher Milchleistung.

Verlag Paul Parey, Hamburg und Berlin

- GIESECKE, D. and M. STANGASSINGER, 1982
Limits of metabolic performance in high-yielding dairy cows.
Anim. Res. and Develop. 16, 95 - 102
- GIESECKE, D., J. MEYER and W. VEITINGER, 1983
Plasma insulin level and insulin response in high-yielding dairy cows at the onset of lactation.
Proc. 5th Internat. Conf. on Production Disease in Farm Animals, S. 170 - 175, Swed. Univ. Agric. Sci., Uppsala
- GILL, R.D. and J.C. HART, 1980
Prosperities of insulin and glucagon receptors on sheep hepatocytes: a comparison of hormone binding and plasma hormones and metabolites in lactating and nonlactating ewes.
J. Endocrinol. 84, 237 - 247
- GOW, C.B., G.H. McDOWELL and E.F. ANNISON, 1981
Control of gluconeogenesis in the lactating sheep.
Aust. J. Biol. Sci. 34, 469 - 478
- GRAF, F., L. FURTMAYER, K. FRATON, H. KRÄUSSLICH und K. OSTERKORN, 1978
Enzymaktivitäten und Metabolitkonzentrationen im Blutserum von Milchkühen als Meßgrößen für die Reaktion auf die Leistungsbelastung.
Z. Tierzüchtg. Züchtgsbiol. 94, 171 - 177
- GREMMEL, W., 1951
Die Verwendbarkeit des Bromsulphthaleins zur Prüfung der Leberfunktion beim Hund.
Diss. Med. Vet., Hannover
- GROTH, W., M. SCHWAB, W. GRÄNZER und F. PIRCHNER, 1983
Die Wirkung des Nahrungsentzugs auf das Körpergewicht und stoffwechselrelevante Blutbestandteile von Kälbern und Besamungsbullen.
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 90, 370 - 374
- GUTMANN, J. und H.U. BERGMAYER, 1974
Die enzymatische Bestimmung von Harnstoff im Blutplasma.
In H.U. Bergmeyer: Methoden der enzymatischen Analyse. 3. Aufl. Bd. II, Verlag Chemie Weinheim, S. 1842
- GÖNZEL, R., 1973
Untersuchungen über die Beziehung zwischen freien Fettsäuren und Glucose im Blut von Schafen und die Beeinflussung durch glucogene 3-Kohlenstoffverbindungen.
Diss. Med. Vet., München

GÖNZEL, R. und D. GIESECKE, 1974

Der Einfluß der Fütterung, des Fastens und des Phlorizindiabetes auf die Beziehungen zwischen Freien Fettsäuren und Glucose im Blut von Schafen.

Zbl. Vet. Med. A 21, 279 - 284

HABIG, W.H., M.J. PABST, G. FLEISCHNER, Z. GATMAITAN, I.M. ARIAS and W.B. JAKOBY, 1974

The identity of glutathione S-transferase B with ligandin, a major binding protein of liver.

Proc. Nat. Sci., USA 71, 3879 - 3882

HAGEMEISTER, H. und J. UNSELM, 1970

Individuelle, tages- und tageszeitabhängige Schwankungen von Blutbestandteilen beim Rind.

8. Mitteilung: Das Verhalten der Milchsäure (Laktat), der Brenztraubensäure (Pyruvat), des Harnstoffs und des Blutzuckers.

Zbl. Vet. Med. A 17 13 - 26

HALES, C.N., 1971

The role of insulin in the regulation of glucose metabolism.

Symposium Proceedings Vol. 30, 282 - 288

HART, I.C., J.A. BINES, S.V. MORANT and J.L. RIDLEY, 1978

Endocrine control of energy metabolism in the cow: Comparison of the levels of hormones (prolactin, growth hormone, insulin and thyroxine) and metabolites in the plasma of high- and low-yielding cattle at various stages of lactation.

J. Endocr. 77, 333 - 345

HART, I.C., J.A. BINES and S.V. MORANT, 1980

The secretion and metabolic clearance rates of growth hormone, insulin and prolactin in high- and low-yielding cattle at four stages of lactation.

Life Sci. 27, 1839 - 1847

HART, J.C., 1983

Endocrine control of nutrient partition in lactating ruminants.

Proc. Nutr. Soc. 42, 181 - 194

HEINZEL, G., M. WOLF, R. HAMMER, F.W. KOSS und G. BOZLER, 1977

Modellentwicklung in der Pharmakokinetik. IV Teil: Die Ermittlung der Mikrokonstanten in linearen Kompartimentmodellen.

Arzneim.-Forsch./Drug. Res. 27, 912 - 928

HERBEIN, J.H., R.J. AIELLO, L.J. ECKLER R.E. PEARSON and R.M. AKERS, 1985

Glucagon, insulin, growth hormone and glucose concentrations in blood plasma of lactating dairy cows.

J. Dairy Sci. 68, 320 - 325

HOERLEIN, B.F. and J.E. GREENE, 1950

The bromsulphthalein liver function test as an aid in the diagnosis of canine hepatosis.

North. Am. Vet. 31, 662 - 665

HOLMES, J.R., 1951a

Carbohydrate metabolism in the bovine.

I. Intravenous glucose tolerance in the healthy cow

II. Intravenous glucose tolerance in various diseases, including bovine ketosis.

J. Comp. Path 61, 1 - 25

HOLMES, J.H.G. and L.J. LAMBOURNE, 1970

The relation between plasma free fatty acid concentration and the digestible energy intake of cattle.

Res. Vet. Sci. 11, 27 - 36

HORN, J., M.D.R. STERN, M. YOUNG, 1983

Influence of insulin and substrat concentration on protein synthetic rate in fetal tissues.

Res. Vet. Sci. 35, 35 - 41

HOVE, K., 1978

Insulin secretion in lactating cows: Responses to glucose infused intravenously in normal, ketonemic and starved animals.

J. Dairy Sci. 61, 1407 - 1431

JACKSON, H.D., C.A. BURTIS and G.D. GOETSCH, 1966

Effects of phlorizin and heparin on ketonemia in fasted nonpregnant ewes.

Am. J. Vet. Res., Vol 27 No 119, 885 - 890

KARG, H., 1988

Insulin, Glucagon, Wachstumshormon, Glucose und Freie Fettsäuren im Blut von Kühen der Rassen Deutsche Schwarzbunte und Deutsches Fleckvieh während der Hochlaktation.

Diss. Med. Vet., München

KLOE, U., 1983

Glucosetoleranz und renale Glucoseausscheidung bei Zwergziegen.

Diss. Med. Vet., München

KOSAK, F., 1980

Untersuchungen über die Konzentration der Freien Fettsäuren im Blutplasma zur Ermittlung stoffwechselphysiologischer Leistungsgrenzen bei Hochleistungskühen.
Diss. Med. Vet., München

KRATZER, S., 1988

Zur Bedeutung von Insulin, Glucagon und Cortisol für die homöostatische Kontrolle des Glucosespiegels im Hungerzustand; Eine Modellstudie an Zwergziegen.
Diss. Med. Vet., München

KRÖGER, L., 1969

Enzymaktivitäten bei Haustieren und ihre Eignung für die Zuchtwahl.
Der Tierzüchter 23, 686

LAARVELD, B., D.A. CHRISTENSEN and R.P. BROCKMANN, 1981

The effect of insulin on net metabolism of glucose and amino acids by the bovine mammary gland.
Endocrinology 108, 2217 - 2221

LAND, R.B., W.R. CARR, J.C. HART, T.J. OSMOND and N. TILAKARATNE, 1983

Physiological attributes as possible selection criteria for milk production. 3. Plasma hormone concentrations and metabolite and hormonal responses to changes in energy equilibrium.
Anim. Prod. 37, 165 - 178

LEHNER, J., 1986

Reaktionen von Blutwerten weiblicher Jungrinder auf Belastung durch Futterentzug und durch intravenöse Glucoseapplikation.
Diss. Med. Vet., München

LEVI, A.J., Z. GATMAITAN and J.M. ARIAS, 1969

Two hepatic cytoplasmatic protein fractions, Y and Z, and their possible role in the hepatic uptake of bilirubin, sulfobromophthalin and other anions.
J. Clin. Invest. 48, 2156 - 2167

LOMAX, M.A., G.D. BAIRD, C.B. MALLINSON and H.W. SYMONDS, 1979

Differences between lactating and non-lactating dairy cows in concentration and secretion rate of insulin.
Biochem. J. 180, 281 - 289

LØVENDAHL, P., K. SEJRSEN and P.H. PETERSEN, 1987

Early identification of breeding value for milk production.
Cattle Prod. Research, Copenhagen S. 39 - 49

LYLE R.R., G. DE BOER, S.E. MILLS, R.W. RUSSELL, D.C. BEITZ and J.W. YOUNG, 1984
Glucose kinetics, plasma metabolites and endocrine responses during experimental ketosis in steers.
J. Dairy Sci. 67, 2255 - 2264

MALAGELADA, J.-R., 1981
Absorptive functions of the gallbladder.
In L.R. Johnson (Ed.): Physiology of the gastrointestinal tract.
Vol. II, S. 893 - 924
Raven Press, New York

MANNS, E., 1972
Effects of starvation on enzymes, glycogen and neutral fat in livers of sheep and cattle. A historical study.
Res. vet. Sci. 13, 140 - 145

MENAHAN, L.A., L.H. SCHLUTZ and W.G. HOEKSTRA, 1966
Factors affecting ketogenesis from butyric acid in the ruminant.
J. Dairy Sci. 49, 835 - 845

METZ, S.H.M. and S. VAN DEN BERGH, 1972
Effects of volatile fatty acids, ketone bodies, glucose and insulin on lipolysis in bovine adipose tissue.
FEBS Letters 21, 203 - 206

MILLS, S.E., R.R. LYLE, D.C. BEITZ and J.W. YOUNG, 1984
In vitro hepatic gluconeogenesis during experimental ketosis produced in steers by 1,3-butanediol and phlorizin.
J. Dairy Sci. 67, 2265 - 2273

MORROW, D.A., 1976
Fat cow syndrome.
J. Dairy Sci. 59 (9), 1625 - 1629

OCKNER, R.K. and J.A. MANNING, 1974
Fatty acid binding protein in small intestine. Identification, isolation, and evidence for its role in cellular fatty acid transport.
J. Clin. Invest. 54, 326 - 338

PALMQUIST, D.L. and E.A. MOSER, 1981
Dietary fat effects on blood, insulin, glucose utilization and milk protein content of lactating cows.
J. Dairy Sci. 64, 1664 - 1670

PEHRSON, B., 1971

Studies of the blood lipid pattern in healthy dairy cows.
Acta vet. scand. 12, 230 - 242

PEZHOLD, F.A. und M. KESSEL, 1957

Der Bromsulphthaleintest in der Leberdiagnostik. Untersuchungen zur Methodik, Bewertung und klinische Brauchbarkeit.
Dt. Arch. Klin. Med. 204, 518 - 544

PRIOR, R.L. and S.B. SMITH, 1982

Hormonal effects on partitioning of nutrients for tissue growth: Role of Insulin.
Fed. Proc. 40, 2545 - 2549

QUARFORDT, S.H., H.L. HILDERMAN and D. VALLE, 1971

Compartmental analysis of sulfobromophthalein transport in normal patients and patients with hepatic dysfunction.
Gastroenterology 60 (2), 246 - 255

QUITTERER, U., 1987

Chromodiagnostische Untersuchung des Einflusses bestimmter metabolischer Belastungszustände auf die Leberfunktion von Zwergziegen.
Diss. Med. Vet., München

RADLOFF, H.D., L.H. SCHULTZ and W.G. HOEKSTRA, 1965

Relationship of plasma free fatty acids to other blood components in ruminants under various physiological conditions.
J. Dairy Sci. 49, 179 - 182

ROBERTS, C.J., I.M. REID, G.J. ROWLANDS and A. PATTERSON, 1981

A fat mobilisation syndrome in dairy cows in early lactation.
Vet. Rec. 108 (1), 7 - 9

ROBERTSON, W.G., J.P. MIXNER, W.W. BAILEY and H.D. LENNON, 1957

Determination of liver function, plasma and blood volumes in ketotic cows, using bromsulphthalein.
J. Dairy Sci. 40, 977 - 980

ROSENTHAL, S.M. and E.C. WHITE, 1924

Studies in hepatic function. VI. A. The pharmacological behaviour of certain phthalein dyes. B. The value of selected phthalein compounds in the estimation of hepatic function.
J. Pharmacol. exp. Ther. 24, 265 - 288

ROSENTHAL, S.M. and E.C. WHITE, 1925
Clinical application of the bromsulphthalein test for hepatic function.
J.A.M.A., 84, 1112 - 1114

SACHS, L., 1972
Statistische Auswertungsmethoden.
3. Auflage; Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York

SANDNER, N., 1987
Tracerkinetische Untersuchungen zur Glucocorticoid-Wirkung auf den Glucosestoffwechsel von Zwergziegen.
Diss. Med. Vet., München

SCHMIDT, F.H., 1961
Die enzymatische Bestimmung von Glucose und Fructose nebeneinander.
Klin. Wschr. 39, 1244-1247

SCHULTZ, L.H., 1974
Ketosis
In Larson, B.L. und V.R. Smith, (Herausg.) Lactation, a comprehensive treatise.
Acad. Press, N.Y., S. 37

SINNETT-SMITH, P.A., J. SLA and J.A. WOOLLIAMS, 1987
Biochemical and physiological responses to metabolic stimuli in Friesian calves of differing genetic merit for milk production.
Anim. Prod. 44, 11 - 19

SHAW, J.C., 1943
Studies on ketosis in dairy cattle: the development of ketosis.
J. Dairy Sci. 26, 1079 - 1090

SHIMIZU, S., K. INOUE, Y. TANI and H. YAMADA
Enzymatic microdetermination of serum free fatty acids.
Anal. Biochem. 98, 341

SOMMER, H., 1969
Bestimmung, physiologischer Bereich und Beurteilung des Blutserum-Gesamt-Bilirubins beim Rind.
Der praktische Tierarzt 50, 551 - 552

STANGASSINGER, M., 1985
Charakterisierung des Normal- und des Fastenzustandes beim Wiederkäuer an Hand der Insulinempfindlichkeit und des metabolischen Glucoseflusses.
Z. Tierphysiol., Tierernährg. u. Futtermittelkde., 54, 66 - 67

STANGASSINGER, M., 1986

Tracerkinetische Differenzierung und Quantifizierung des metabolischen Glucoseverlustes: eine Modellstudie an Zwergziegen.
Habilitationsschrift, München

TATEISHI, N., T. HIGASHI, S. SHINYA, A. NARASE and Y. SAKAMOTO, 1974

Studies on the regulation of glutathione level in rat liver.
J. Biochem. (Tokyo) 75, 93 - 103

THEVIS, W., 1983

Untersuchung der Insulinresistenz bei Holstein-Friesian-Kühen mit Hilfe der Glucose-Clamp-Technik.
Diss. Med. Vet., München

TILAKARATNE, N. and J.C. ALLISTON, 1980

Physiological attributes as possible selection criteria for milk production. 1. Study of metabolites in Friesian calves of high or low genetic merit.
Animal Prod. 30, 327 - 340

TRENKLE, A., 1978

Relation of hormonal variations to nutritional studies and metabolism of ruminants.
J. Dairy Sci. 61, 281 - 293

UNGER, R.H., 1971

Glucagon and the insulin : glucagon ratio in diabetes and other catabolic illness.
Diabetes 20, 834 - 838

VEITINGER, W., 1983

Untersuchungen über die Insulinfunktion zu Beginn der Laktation bei Kühen der Rassen Holstein-Friesian und Deutsches Fleckvieh.
Diss. Vet. Med., München

VERNON, R.G., 1981

Lipid metabolism in the adipose tissue of ruminant animals. In W.W. Christie (Ed.): Lipid metabolism in ruminant animals. S. 280 - 362, Pergamon Press, London

VIDO, I. und E. WILDHIRT, 1969

Differentialdiagnose: Leberzirrhose oder chron. Hepatitis. Einfluß der chronischen Hepatitis und Leberzirrhose auf die Retention des Bromsulphthaleins im Blutserum.
Münch. med. Wschr. 111, 177 - 180

WEST, C.E. and R.F. PASSEY, 1967

Effect of glucose load and of insulin on the metabolism of glucose and of palmitate in sheep.

Biochem. J. 102, 58 - 64

WHEELER, H.O., J.J. MELTZER and S.E. BRADLEY, 1960

Biliary transport and hepatic storage of sulfobromophthalein sodium in the unanesthetized dog, in normal man, and in patients with hepatic disease.

J. Clin. Invest. 39, 1131 - 1144

WOLFSCHAFFNER, J., 1984

Untersuchungen über Metabolite des Fettstoffwechsels im Blutplasma von Kühen und Kalbinnen der Rasse Holstein-Friesian.

Diss. Med. Vet., München

YANG, Y.T. and R.L. BALDWIN, 1973

Lipolysis in isolated cow adipose cells.

J. Dairy Sci. 56, 366 - 374

YEARY, R.A. and K.J. WISE

Plasma disappearance of sulphobromophthalein or indocyanine green in unconjugated hyperbilirubinemia.

Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol. 12, 1, 125 - 136, 1975

ZANOBINI, A., A.M. FIRENZUOLI, A. BIANCHI and C. TREVES, 1976

Inhibition by phlorizin of some enzymes linked to carbohydrate metabolism.

Physiol. Chem. 8, 289

ZINSER, W., 1977

Gamma Glutamyltransferase (-GT)

Ärztl. Lab. 23, 31 - 36

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben:

Der Leitung des Institutes für Physiologie, Physiologische Chemie und Ernährungsphysiologie, des Institutes für Tierzucht und Tierhygiene sowie des Lehr- und Versuchsgutes Oberschleißheim für die gewährten Arbeitsmöglichkeiten.

Herrn Priv. Doz. Dr. Dr. habil. M. Stangassinger für die Überlassung des Themas und die jederzeit gewährte Unterstützung bei der Durchführung und Abfassung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. D. Giesecke, Herrn Prof. Dr. F. Graf, Herrn Prof. Dr. Dr. K. Osterkorn, Herrn Prof. Dr. J. Meyer mit Mitarbeitern für die Beratung während der Tierversuche und der anschließenden Auswertung der Ergebnisse sowie dem Laborpersonal beider Institute für ihre Hilfsbereitschaft bei der Durchführung der biochemischen Analysen.

LEBENS LAUF

Stefan Alexander Reuß	geboren am 9.09.1960 in Gräfelting ledig
Eltern	Walter Reuß, Elektromeister Rosemarie Reuß, geb. Schanderl
1966 - 1970	Volksschule Gräfelting
1970 - 1980	Kurt-Huber-Gymnasium, Gräfelting
1980 - 1981	Studium der Chemie an der LMU - München
1981 - 1986	Studium der Tiermedizin an der LMU-München
März 1987	Approbation als Tierarzt
Seit Nov. 1986	Doktorand bei Herrn Priv.Doiz.Dr. Dr.habil. M. Stangassinger am In- stitut für Physiologie, Physiolo- gische Chemie und Ernährungsphysio- logie der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
Seit Sept. 1987	Mitarbeiter in der Tierärztlichen Klinik Schönau, Ndb. Dres, H.A. Post und H. Kotter

